

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 299

Travail du Laboratoire de Pharmacie et Pharmacologie
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et du Laboratoire de la Pharmacie de l'Hôpital départemental du Vinatier

Recherches sur le Métabolisme du Soufre chez le Cobaye

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

le 12 Juillet 1939

PAR

Chang-fu CHU

Né le 7 Décembre 1912, à KIANGSU (Chine)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1939

**RECHERCHES
SUR LE METABOLISME DU SOUFRE
CHEZ LE COBAYE**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552411_0067

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 299

Travail du Laboratoire de Pharmacie et Pharmacologie
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et du Laboratoire de la Pharmacie de l'Hôpital départemental du Vinatier

Recherches sur le Métabolisme du Soufre chez le Cobaye

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

le 12 Juillet 1939

PAR

Chang-fu CHU

Né le 7 Décembre 1912, à KIANGSU (Chine)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1939

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN,
PAVIOT, NICOLAS, VILLARD,, NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET. **CLUZE**

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{	MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales		SAVY.
		PATEL.
Clinique obstétricale et Accouchements		BERARD.
Clinique ophtalmologique		VORON.
Cliniques dermatologique et syphiligraphique		BONNET.
Clinique neurologique et psychiatrique ..		FAVRE.
Clinique médicale infantile		LEPINE (J.).
Clinique gynécologique.....		MOURIQUAND.
Clinique Oto-rhino-laryngologie		COTTE.
Clinique urologique.....		REBATTU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		CIBERT.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose		TAVERNIER.
Clinique des maladies infectieuses		COURMONT.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie		J. CHALIER.
Chimie biologique et médicale		PONTHUS.
Chimie organique et Toxicologie		FLORENCE.
Matière médicale et Botanique		MOREL.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		MANCEAU.
Anatomie		GUIART.
Histologie		LATARJET.
Physiologie		POLICARD.
Pathologie interne		HERMANN.
Pathologie générale et thérapeutique		CORDIER.
Anatomie pathologique		CADE.
Chirurgie opératoire		J.-F. MARTIN.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie		SANTY.
Médecine légale		ARLOING (F.).
Hygiène		Etienne MARTIN
Pharmacie et Pharmacologie		ROCHAIX.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie		LEULIER.
		PIÉRY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale	MM. THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	GUILLEMINE	DE ROUGEMONT	MORIN
DECHAUME	MORENAS	P. RAVAU	BERTRAND
BERNHEIM	REVOL	PIGEAUD	CLAVEL
POLLOSSON	ENSELME	CROIZAT	LEVRAT
CHAMBON	SEDALLIAN	DELORE	
EPARVIER	CREYSEL	JOSSERAND	

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. LEULIER, *président* ; PIÉRY, *assesseur*,
ENSELME et REVOL.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

En témoignage de ma profonde
et affectueuse reconnaissance pour
leur inestimable dévouement.

A MES FRERES

A MES SŒURS

A MONSIEUR LE DOYEN J. LEPINE

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon

Professeur de Clinique Neurologique et Psychiatrique

Président de l'Association Franco-Chinoise

membre de l'Institut

Associé National de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

En hommage de profond respect.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEULIER

*Professeur de Pharmacie et de Pharmacologie
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon
Officier de la Légion d'Honneur*

Qui nous a guidé au cours de ce travail et nous a prodigué ses conseils précieux. Nous le prions d'agréer nos respectueux remerciements et l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THÈSE

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ L. REVOL
Pharmacien-chef de l'Hôpital Départemental du Vinatier

Qui fut toujours pour nous un maître bienveillant. Il a dirigé nos recherches et nous a apporté une aide effective dans la réalisation pratique de ce travail.

Qu'il veuille recevoir, ici, nos sentiments de reconnaissance et d'affectueux dévouement.

A NOTRE ANCIEN MAITRE

MONSIEUR TSU MIN-YEE

*Directeur de la Faculté de Pharmacie de Shanghai
Membre de la Commission Politique Centrale
de la République Chinoise*

A NOTRE ANCIEN MAITRE

MONSIEUR SOUNG WOO-SEN

*Doyen de la Faculté de Pharmacie de Shanghai
Directeur de l'Institut Belgico-Chinois du Radium à Shanghai*

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ

DE PHARMACIE DE SHANGHAI

A MES AMIS

AVANT-PROPOS

Nous voulons, au terme de ce modeste travail qui vient marquer la fin de notre séjour en France, dire à tous ceux qui nous ont aidé nos sentiments de reconnaissance.

Au cours de nos recherches, M. le Professeur LEULIER nous a accueilli avec bienveillance. Il nous fait aujourd'hui l'honneur inestimable de présider notre thèse. Nous sommes heureux, en le remerciant, de lui manifester notre admiration pour ses beaux travaux et nous le prions de croire à notre profond respect.

Nous prions M. le Professeur PIÉRY et M. le Professeur agrégé ENSELME d'agréer l'expression de notre reconnaissance pour l'honneur qu'ils nous font en acceptant de faire partie du jury de notre thèse.

Notre maître M. le Professeur agrégé REVOL a suivi nos recherches pas à pas avec une patience inépuisable. Nous conserverons le souvenir de son enseignement si vivant et dont l'amabilité et la science n'ont d'égales que la bonté.

Nous ne saurions trop remercier M. le Docteur LANGÉNIEUX qui s'est obligeamment chargé des traitements de nos animaux à Allevard, et le Conseil d'administration de l'établissement thermal d'Alle-

vard qui a bien voulu autoriser ces traitements et nous a fourni les animaux d'expérience.

Nous gardons un souvenir ému des mois que nous avons passés aux côtés de M. le Docteur FOUILLOUZE, chef de travaux pratiques de pharmacie et pharmacologie, qui nous a appris l'ordre et la méthode nécessaires au laboratoire.

Nous adressons nos remerciements à M. le Directeur de l'Hôpital départemental du Vinatier pour la bienveillance qu'il nous a manifestée au cours de la réalisation pratique de ce travail.

Nous n'oublions pas nos anciens maîtres de la Faculté de Pharmacie de Shanghai et en particulier M. W. S. SOUNG, qui nous ont encouragé à venir perfectionner nos études en France. Qu'ils veuillent recevoir ici notre hommage respectueux et reconnaissant.

Nous adressons enfin l'expression de notre grande amitié à MM. Washing Chu et Y. W. Wu et à nos anciens camarades de la Faculté de Pharmacie de Shanghai.

RECHERCHES SUR LE METABOLISME DU SOUFRE CHEZ LE COBAYE

INTRODUCTION

La question du métabolisme du soufre est aujourd'hui encore un des problèmes les plus obscurs de la biologie animale. Et cependant le soufre est un constituant normal de la matière vivante ; il se présente presque au même titre que l'azote avec lequel on le trouve intimement associé, comme un des éléments caractéristiques de la partie protéique de la cellule.

Mais tandis que l'on commence à connaître les grandes lignes du métabolisme de l'azote, on en est encore, en ce qui concerne le soufre, au stade des recherches isolées qui se relient péniblement entre elles. La preuve en est que les vues d'ensemble parues au cours de ces dernières années, et auxquelles nous avons beaucoup emprunté dans la rédaction de la première partie de ce travail, se divisent aisément en chapitres dont la liaison n'est pas toujours solidement assurée par la seule évolution des substances soufrées. Ceci prouve qu'il est encore prématuré de vouloir écrire une synthèse sur un sujet trop

imparfaitement connu et reposant trop souvent sur des bases précaires.

Ce retard tient pour une bonne part aux multiples difficultés qui entourent le dosage correct du métal-loïde soufre. On ne le libère pas aisément de son support organique. Sa nature même exclut l'emploi de l'acide sulfurique, ce minéralisant de choix pour le dosage de l'azote. Et une fois le soufre organique amené à l'état minéral de sulfate, les difficultés ne sont pas terminées. Sans doute la pesée de sulfate de baryte constitue-t-elle une méthode de choix, mais qui ne peut être appliquée que si la prise d'essai est assez riche en soufre ou si l'on dispose d'une prise d'essai assez importante, deux conditions rarement réalisables en biologie.

Il a fallu tourner ces difficultés inhérentes à la libération du soufre de la molécule organique et au dosage de son aboutissant minéral. Sans vouloir entrer dans les détails, nous rappellerons que l'incinération longtemps seule utilisée, ou les minéralisations en milieu liquide (acide nitrique, associé à l'eau oxygénée ou à l'acide perchlorique) et à *l'air libre*, comportaient de plus ou moins grandes causes d'erreur, par pertes de soufre à l'état de composés volatils. D'autre part la transformation des méthodes de précipitation du sulfate de baryte et le dosage du précipité, dont le but était d'augmenter la sensibilité et la rapidité de l'opération, ont souvent fait perdre à cette méthode sa sûreté et sa précision. Enfin la méfiance que l'on attachait à la précipitation de l'ion SO_4 par la benzidine et son dosage volumétrique,

était justifiée, avant que ne fussent précisées les conditions exactes de précipitation, de séparation et de titrage du sulfate de benzdine.

Aussi considérons-nous comme une sérieux appoint que d'avoir eu à notre disposition au cours de cette étude une méthode de minéralisation correcte, en milieu liquide, dans un appareil *pratiquement clos aux vapeurs soufrées* et évitant ainsi toute perte de soufre. Associée à la technique à la benzdine, pratiquée dans des conditions bien définies, cette méthode éprouvée nous permet d'apporter des résultats qui, s'ils sont modestes, offrent du moins une sécurité.

Ce travail est divisé en trois parties :

1° Nous rappelons d'abord quelques données essentielles sur le métabolisme du soufre en biologie animale et notamment celles qui intéressent notre travail.

Les deuxième et troisième parties constituent l'exposé de nos recherches personnelles.

2° Nous avons soumis un lot de cobayes à divers traitements en utilisant une eau thermale sulfureuse, l'eau Allevard, et nous nous sommes efforcés d'étudier l'évolution du soufre du sang et de divers organes.

3° Nous avons étudié chez le cobaye, par la méthode des *ingesta-excreta*, la destinée du soufre ingéré sous forme de corps inorganiques soufrés ou sous forme de soufre organique alimentaire.

PREMIÈRE PARTIE

GENERALITES SUR LE SOUFRE EN BIOLOGIE ANIMALE

Il nous a paru intéressant au début de ce travail de donner une courte vue d'ensemble sur les connaissances actuellement acquises sur la biochimie du soufre dans l'organisme animal. Après avoir rappelé l'historique de la question (chapitre premier), nous l'envisageons successivement sous l'angle statique : les constituants soufrés (chapitre II), et sous l'angle dynamique : le métabolisme du soufre (chapitre III).

CHAPITRE PREMIER

Historique du Soufre en Biologie ⁽¹⁾

Le soufre répandu dans la nature devait, par sa couleur et surtout par l'odeur pénétrante qu'il dégage en brûlant, attirer l'attention des premiers observateurs et on peut supposer que depuis la plus haute antiquité, les hommes ont su reconnaître et utiliser ses remarquables propriétés thérapeutiques. Cependant il a fallu attendre que peu à peu s'élucide la composition de la matière vivante pour que la biochimie du soufre retienne l'attention des auteurs.

En 1810, WOLLASTON découvrit dans les calculs urinaires la cystine, « l'oxyde cystique », comme il l'appela. Berzelius proposa le nom de cystine ; ce nom fut critiqué par Civiale (1838) car, disait-il, cette substance est sécrétée par le rein, elle est donc sans rapport avec la vessie. Ce n'est que longtemps après cette découverte qu'on trouva que la cystine et son dérivé de réduction, la cystéine, tenaient une place importante dans la molécule albuminoïde.

En 1824, Gmelin a extrait de la bile de bœuf, un

(1) Nous avons eu particulièrement recours, dans la rédaction de ce chapitre, aux revues de Kahn et Goodrige [37], de Lewis [50], à l'ouvrage de Loeper et Bory [52] et à la thèse de Richer [81].

autre produit de l'organisme, la taurine. Malheureusement la présence du soufre dans sa composition échappa aux recherches de Demarçay (1833), et de Pelouze et Dumas (1834). En 1846 seulement, le chimiste Redtenbacher démontra l'existence du soufre dans cette substance.

Le soufre urinaire retint ensuite l'attention des auteurs. Stadeler (1848), Voit et Bischoff (1860) y découvrirent des formes soufrées « neutres » et « oxydées », tandis que Baumann et Brièges (1874) mettaient en évidence l'indoxylsulfate, premier exemple du rôle de neutralisation du soufre. Avec Robin (1877), le dosage du soufre dans l'urine prend en chimie médicale une réelle importance.

En 1888, De Rey-Pailhade [79, 80] observa que la levure de bière était capable de transformer le S en hydrogène sulfuré. Il donna le nom de « philothion » à ce qu'il crut d'abord être un ferment et que, par la suite, il reconnut comme une matière albuminoïde à « hydrogène labile ». Cette découverte traça la voie à d'innombrables travaux sur le métabolisme du soufre, pour aboutir, avec Hopkins (1921), à l'importante découverte du glutathion [31] et à son identification [32].

Peu à peu, à mesure qu'apparaissent ces résultats longtemps disparates, un élan est donné à l'étude du soufre en pathologie.

On parla de maladies par « carence soufrée », interprétée par Loeper [51] comme une insuffisance organique, et maintes fois décrite dans diverses maladies, en particulier par Campanacci [14] dans

le diabète et par Cawadias [16] dans le rhumatisme chronique. Et par une évolution toute naturelle le métabolisme du soufre fut alors envisagé sous l'angle de la thérapeutique. Maillard, en 1903, fut un des premiers à attirer l'attention sur l'importance de la nutrition et de la thérapeutique soufrée.

De plus en plus les travaux sur le soufre se multiplient. Des études timides sur les formes soufrées éliminées par l'urine et sur leur identification approchée, on est passé à l'étude du soufre du sang, de la « thiémie » (Loeper et ses collaborateurs [52], et du soufre des tissus de l'homme (Loeper et ses collaborateurs [52] et des animaux (Lematte et ses collaborateurs [48]. De l'aspect statique on est arrivé à l'aspect dynamique et plus tard du métabolisme normal aux variations pathologiques qui permirent d'envisager une thérapeutique soufrée.

En même temps que des formes soufrées nouvelles étaient découvertes, et que le glutathion devenait l'une des bases de cette oxydo-réduction (Binet [7] Blanchetière [9], R. Fabre [26]) à laquelle on attache aujourd'hui tant d'intérêt, on essayait l'action de différentes substances soufrées sur l'organisme humain (le soufre colloïdal, Piéry et ses collaborateurs [72]), et les eaux minérales sulfureuses, si longtemps utilisées empiriquement passaient à l'épreuve de l'expérimentation chez l'animal. L'action hypoglycémiante du soufre, qui conditionne peut-être pour une part celle de l'insuline [15], son action hyperthermisante [84], dans certaines conditions, retien-

ment aujourd'hui l'attention des auteurs. En même temps la thérapeutique, par les dérivés organiques soufrés, prend un grand développement pour aboutir, ces dernières années, à la remarquable découverte des dérivés sulfamidés, qui réalisent une étape importante de la chimiothérapie.

Parallèlement à ces recherches de biologie animale sont réalisés d'importants travaux concernant le soufre en biologie végétale. Non seulement on s'occupe de la biochimie du soufre chez la plante, mais encore de son rôle fertilisant et de ses propriétés anticryptogamiques.

CHAPITRE II

Nature des Composés soufrés constitutifs de l'Organisme

Les divers constituants de l'organisme se trouvent sous deux formes : minérale et organique.

a) Le S existe à l'état minéral sous forme de sulfate et de sulfure d'hydrogène, introduits dans l'organisme tels quels ou provenant de la désintégration des matières protéiques. Destinés à être éliminés, ils n'ont pas d'intérêt pour l'économie.

b) Le S en combinaison organique peut s'y rencontrer sous différents aspects. A l'exception des protamines, toutes les matières protéiques renferment du S dans leur molécule. On peut même dire que le S est après l'azote leur constituant caractéristique.

1. — LE SOUFRE DES PROTIDES

Cystéine. — La plus grande partie du soufre de la molécule albuminoïde se trouve sous forme de cystéine. La cystéine ou acide α amino- β -thiolactique est un amino-acide à groupement thiol ($-\text{SH}$). Cette base forte renferme 26,45 % de soufre et se présente

en cristaux très solubles dans l'eau et dont les solutions sont dextrogyres. C'est une forme instable, facilement oxydée en cystine. L'oxydation plus avancée dans l'organisme conduit à l'acide cystéique et à la taurine ; cette dernière, combinée à l'acide cholalique, donne l'acide taurocholique, qui est un élément important de la bile.

Cystine. — La cystine naturelle est la l-cystine. Elle se libère facilement de la molécule protéique. Insoluble dans l'eau, elle cristallise en petites paillettes hexagonales incolores. Elle se comporte comme un accepteur d'hydrogène et se transforme en cystéine.

Le facile passage de la cystine en cystéine (acceptation d'hydrogène), de la cystéine en cystine (donation d'hydrogène) réalise un des types les plus simples de l'oxydo-réduction due à la labilité de ce groupement —SH. Mais le phénomène est plus net encore avec le glutathion. Bien longtemps avant la découverte de ce tripeptide, le biochimiste toulousain de Rey Pailhade [79,80] avait attiré l'attention sur « un corps d'origine organique hydrogénant le soufre à froid ». C'est à ce « vecteur d'hydrogène » qu'il donna le nom de philothion.

Glutathion. — Ce fut le point de départ de recherches dirigées vers l'identification dans les produits de l'organisme des dérivés possédant la fonction —SH et plus actifs que la cystéine (Thunberg, Meyerhoff) et qui aboutirent en 1921 à la découverte du glutathion par Hopkins [4]. Retiré d'abord de la levure de bière, le glutathion fut retrouvé dans la plupart

des tissus de l'organisme animal. D'abord considéré comme un dipeptide, Hopkins ne tarda pas, devant les observations de Hunter et Eagles [33], à l'identifier comme un tripeptide formé d'acide glutamique, de cystéine et de glyocolle [32]. C'est la cystéine, avec son groupement —SH, qui lui confère sa haute activité oxydo-réductrice. Il est en effet susceptible d'exister sous deux formes, oxydée et réduite, désignées respectivement par G-S-S-G et G-SH. Le glutathion oxydé correspondant à la cystine, est caractérisée par le groupe disulfure (-S-S-), tandis que le glutathion réduit correspondant à la cystéine, est caractérisé par le groupe thiol (-SH).

Les deux formes de glutathion sont solubles dans l'eau et les liquides des tissus, et permettent plus facilement que le système cystéine-cystine des oxydations-réductions réversibles. Dans les tissus à l'état normal, la plus grande partie du glutathion se trouve à l'état réduit et contribue ainsi à leur conférer des propriétés réductrices. La répartition du glutathion réduit dans les tissus a été fréquemment étudiée. Blanchetière et Binet [10], notamment, ont dressé un tableau de sa répartition dans l'organisme animal. Les glandes surrénales et le foie sont particulièrement riches en glutathion.

Méthionine. — La méthionine est le dérivé méthylé de l'acide α -amino- γ -thiobutyrique, homologue supérieur de la cystéine. On l'a isolée de la caséine (Muel-ler) [64], identifiée (Barger) et dosée dans un grand nombre de protéines (Baernstein) [5]. C'est un corps cristallisé, soluble dans l'eau. Elle a, comme

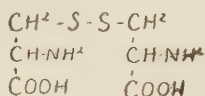
la cystine, une action favorable sur le développement des jeunes animaux (Jackson et Block) [34].

Thiohistidine. — On doit placer à côté de ces combinaisons soufrées cet amino-acide qui fait peut-être partie de certaines molécules protéiques et dont un dérivé, la thio-histidine-bétaïne, a été isolé des globules sanguins sous le nom de thiasine ($C^{12}H^{20}O^3N^4S$) (Newton, Benedict et Dakin) [89].

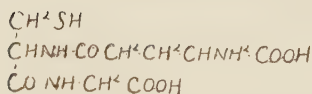
Cystéine



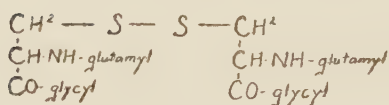
Cystine



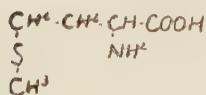
Glutathion Réduit



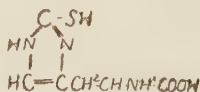
Glutathion Oxydé



Méthionine



Thiohistidine



II. — LE SOUFRE DES LIPOÏDES (SULFATIDES)

Jécorines. — Les jécorines, présentes dans le foie, la rate, la surrénale, etc., semblent être le résultat

du mélange ou d'une combinaison assez labile de lécithines, de sucres et de corps sulfurés spéciaux [52].

Protagons. — Les protagons ont été isolés de la matière cérébrale, des reins, des surrénales, etc. On pense qu'il s'agit de composés de phosphatides et de cérébrosides, reliés par un corps soufré [89].

La structure de ces substances est loin d'être éclaircie.

III. — LE SOUFRE DES ACIDES GLYCOTHIONIQUES

L'acide glycothionique isolé par Levene en 1900 de la mucine des tendons, paraît être un acide sulfurique glyco-aminé. Sa présence dans toutes les glandes traduirait l'importance du soufre dans la sécrétion [52].

L'acide chondroïtine sulfurique fut extrait du cartilage par Moerner en 1889. Il est considéré comme résultant d'une union des acides sulfurique et acétique à la galactosamine et à l'acide glycuronique [89]. Pour Schmiedeberg, cet acide proviendrait de la transformation de la matière protéique en collagène, auquel il est uni dans les tissus cartilagineux et osseux.

IV. — LE SOUFRE DES PIGMENTS

Hémoglobine. — L'hémoglobine comporte, à côté du noyau ferrugineux, l'hématine, un autre noyau soufré fixé sur la globine. Chez l'homme et les ani-

maux, l'hémoglobine est plus riche en soufre qu'en fer [37]. Certains supposent que ce serait le groupement sulfuré qui donnerait à l'hématine la capacité de former avec l'oxygène une combinaison dissociable [89].

Mélanine. — Les mélanines sont des pigments noirs ou bruns répandus dans la plupart des groupes de la série animale. A l'état normal, chez l'homme, les mélanines se rencontrent dans certains tissus de l'œil, dans les poils et surtout dans la peau, au niveau des couches profondes de l'épiderme. Dans certains états pathologiques, les mélanines apparaissent parfois en grandes quantités dans certaines régions (peau, muqueuse, ou bien tumeurs mélaniques). La pigmentation mélanique est sous la double dépendance d'un processus chimique (présence d'histamine) et physiologique (sécrétion interne du lobe intermédiaire de l'hypophyse).

La composition chimique des mélanines a fait l'objet de nombreuses recherches. Il est admis aujourd'hui (Latarjet) [42] que ces pigments renferment du soufre dans leur molécule. Loeper et ses élèves ont remarqué que l'hypermélanodermie coïncidait avec l'hyperthiémie [58]. Loeper considère le pigment surrénal comme un pigment ferro-amino-soufré [57].

Métabolisme du Soufre

et son rôle dans l'Organisme

L'étude du métabolisme soufré nous permet de suivre le soufre depuis son origine alimentaire jusqu'à son élimination de l'organisme par diverses voies. Une partie est fixée par les cellules et joue un rôle de premier plan.

A. — L'ASSIMILATION DU SOUFRE

Le soufre irrégulièrement répandu dans l'organisme est introduit par les aliments, soit sous forme oxydée comme les sulfates, soit surtout sous forme de composés soufrés faisant partie de la molécule albuminoïde.

« Le soufre complètement oxydé doit être regardé comme un déchet sans aucun potentiel biologique » (Lematte) [46]. Le soufre minéral ne participe pas à la formation des tissus ; il ne ferait que traverser l'organisme, selon Flurin [27]. « Bien qu'une petite quantité de sulfates minéraux (sulfate de calcium de certaines eaux de boisson, sulfate de potassium

du vin) puisse être réduite en sulfure par les bactéries intestinales, les sulfates semblent traverser l'organisme sans modification et, même résorbés et circulants, intervenir dans le tonus général plus par leurs propriétés physiques ou leur noyau métallique que par le soufre complètement oxydé qu'ils contiennent » (Loeper) [52]. Le soufre minéral apparaît donc comme non assimilable.

Le seul soufre utile à l'organisme est le soufre non oxydé ou soufre neutre d'origine animale et végétale. « C'est en dernière analyse à la nourriture végétale que nous devons le soufre assimilable » ; « l'origine du soufre cystéinique des animaux doit être cherchée, en effet, dans le règne végétal auquel appartient, en autres facultés, celle d'isoler le soufre des sulfates minéraux en les débarrassant par réduction de leur oxygène et de le combiner aux chaînons carbonés et azotés pour en faire des albuminoïdes » (Loeper) [52].

Le soufre non oxydé est ingéré entièrement sous forme de substances protéiques, si l'on met à part les sulfures des Liliacées, quelques mercaptans volatils et les glucosides sulfurés des Crucifères.

L'action successive des diastases digestives transforme finalement les protéides en polypeptides ou en acides aminés et c'est ainsi que sont libérés le glutathion et la cystéine.

L'absorption de ces molécules soufrées, de dimensions réduites, se poursuit tout le long du trajet intestinal. La cystine est probablement absorbable telle quelle ; mais une partie est d'abord oxydée et trans-

formée en taurine qui est ramenée au foie et éliminée par l'urine sous forme d'acide taurocarbamique. Au cours du séjour dans le gros intestin les composés soufrés restants sont travaillés par les bactéries. La cystine non absorbée se transforme vraisemblablement par réduction et scission du carboxyle en un mélange d'acide carbonique, d'éthylamine, d'hydrogène sulfuré, d'ammoniaque et d'éthylmercaptan.

L'hydrogène sulfuré formé dans l'intestin peut être résorbé ou se combiner à l'ammoniaque pour donner des produits soufrés volatils, ou former avec le méthane et l'éthane les mercaptans méthyliques et éthyliques. Ces derniers sont éliminés par les fèces ou par l'urine. D'ailleurs, l'hydrogène sulfuré peut s'unir avec une base métallique ou autre, ce qui atténue sa toxicité.

Une partie seulement du soufre des protéines ingérées se fixe dans les tissus, tandis qu'une autre va s'éliminer après de multiples oxydations.

B. — LA FIXATION DU SOUFRE DANS L'ORGANISME

Loeper [52] désigne sous le nom de *thiopexie* « le plus haut degré de l'assimilation du soufre représenté par la fixation du soufre dans les tissus ». Cet auteur indique deux moyens pour apprécier la thiopexie : a) le dosage du soufre des organes ; « un organe riche en soufre doit jouer un rôle important dans le **métabolisme** du soufre » ; b) le dosage du soufre du sang de l'artère et du sang de la veine de l'organe étudié.

Pour Lematte [46], il faudrait distinguer dans l'organisme deux catégories physiologiques de soufre: a) le soufre statique ou de constitution qui correspond au soufre total des tissus, et b) le soufre dynamique ou d'entretien qui existe sous forme de suspension ou de dissolution colloïdale dans le sang ou la lymphe.

I. — *Le soufre du sang.* — La *thiémie* de Loeper est le chiffre du dosage du soufre du sang (ou mieux du sérum désalbuminé). Ce chiffre varie selon l'espèce animale, l'individu et les conditions physiologiques et pathologiques. Le jeûne réduit la thiémie; l'alimentation carnée l'augmente. L'absorption d'eau et l'hydratation des tissus dans l'œdème l'abaisse, tandis que la soif agit en sens inverse. Dans la grossesse la thiémie s'élève notablement. Dans les cas pathologiques, c'est surtout l'augmentation de la thiémie que l'on observe.

De nombreux auteurs ont dosé le soufre sanguin, soit le soufre total, soit le soufre non protéique, c'est-à-dire la thiémie, soit le soufre inorganique. Mais les résultats obtenus par les auteurs sont assez variables suivant les méthodes employées. L'interprétation des chiffres publiés est souvent assez compliquée du fait que les auteurs expriment leurs résultats tantôt en soufre, tantôt en SO^3 , ou en SO^4H^2 , sans toujours bien spécifier à quel volume de sang ces chiffres sont rapportés.

Voici quelques chiffres relatifs au soufre du sang chez divers animaux et que, pour faciliter la compréhension, nous exprimons en S par litre :

Cahane [12] et Parhon et Cahane [70] ont déterminé la thiémie chez plusieurs espèces d'animaux : chez le chien (0,08 à 0,138) ; chez le lapin (0,049 à 0,073) ; le rat (0,12 à 0,23) ; les bovidés (0,035 à 0,106) ; le porc (0,054 à 0,096) ; les gallinacés (0,053 à 0,225) ; les oies (0,12 à 0,49), etc. Ces chiffres montrent assez l'ampleur des variations selon les espèces animales.

Revol et Trouillas [78] ont dosé le soufre dans les sérums thérapeutiques (cheval). Ils ont obtenu un soufre total compris entre 0,98 et 1,06 ; un soufre non protéique compris entre 0,17 et 0,21 ; et 0,064 à 0,072 de soufre inorganique.

Cahane [13] a noté chez l'animal une différence de thiémie de l'ordre de 0,007 à 0,012 % en faveur des mâles.

II. — *Le soufre du foie.* — Le foie fixe le soufre. La teneur du foie en soufre est élevée, et, si l'on tient compte du poids de cette glande, on doit lui attribuer une fonction thiopexique importante. Voici d'ailleurs quelques chiffres du soufre hépatique de quelques animaux, calculés en grammes de soufre par kg. de tissu sec. Campanacci [52] a trouvé chez le chien 4,6 ; Lurie [60], chez le chat, 7,36 ; Lematte [48], chez le porc, 4,68, et Silberstein [86], chez le cheval, le lapin et la poule respectivement 10,12, 7,69 et 9,28.

Dans une expérience faite chez le chien, Loeper et ses collaborateurs ont observé que le sang de la veine porte contient plus de soufre que celui des veines sus-hépatiques [52]. Le même fait avait été antérieurement rapporté par Drosdoff [22].

A côté de cette *fonction thiopeuxique* du foie, bien mise en évidence par Loeper, cet auteur rappelle les *processus d'oxydation* et de *réduction* auxquels est soumis le soufre dans le foie (la veine sus-hépatique serait plus riche en soufre *oxydé* que la veine porte) et le *rôle antitoxique* du foie qui serait lié pour une large part au processus de la sulfo-conjugaison, transformant les dérivés toxiques de la désintégration des acides aminés en éthers sulfuriques (phényl, indoxyl-sulfates).

Enfin Blanchetière et Binet [10] ont montré en ce qui concerne la teneur en glutathion, que le foie venait immédiatement après les surrénales.

III. — *Le soufre de la surrénale.* — Dans des recherches déjà anciennes, Aufrecht et Driesing [2] avaient trouvé dans les surrénales une forte proportion de soufre, 36 gr. 6 pour 1.000 de matière sèche. Ce chiffre est certainement exagéré eu égard aux recherches plus récentes : Loeper [57] indique 3,2 et 4,4 chez les moutons ; Campanacci [14] 3,6 chez le chien ; Lurie [60], 6,04 en moyenne chez 28 rats, et Lematte [48] a donné 5,47 pour le mouton (tous ces chiffres ont été traduits en gramme de soufre pour 1.000 de tissu sec). Revol [74] a noté chez le mouton 10,5 pour la corticale et 9,30 pour la médullaire et des chiffres voisins chez le bœuf, le veau, le cheval.

Loeper et ses collaborateurs [56] ont constaté que le soufre surrénal augmente par injection de soufre, de sang et d'albumine et que le soufre protéique se fixe plus facilement que le soufre en nature. L'expé-

rience faite par Foldes [60] a montré que des onctions soufrées répétées élèvent le soufre surrénal chez le lapin.

Rappelons aussi que des déterminations de soufre dans le sang afférent et efférent de cette glande, faites par Loeper et ses élèves [52] chez les chiens, ont démontré que l'artère surrénalienne est plus riche en soufre que la veine.

Swingle et Wenner [88] ont observé chez le chien, une augmentation nette du S inorganique sanguin à la suite de l'insuffisance surrénale ou de la décapsulation double. Ils croient que cette rétention doit être responsable de l'intoxication acide constatée au cours de l'insuffisance surrénale. De même, Meio [62] a remarqué une élévation du soufre non protéique sanguin ainsi que du soufre oxydé après surrénalectomie totale. Loeper et ses élèves ont observé aussi une notable augmentation du soufre dans la peau [54] et l'élévation du soufre sanguin, surtout du soufre neutre [55] après la même opération. La surrénalectomie entraîne aussi l'augmentation du soufre total et du soufre neutre urinaire [85].

En se basant sur ces expériences, quelques auteurs affirment simplement que la surrénale peut fixer le soufre [53], tandis que d'autres considèrent que cette glande fonctionne comme un régulateur de ce métal-loïde (Loeper [52], après Aufrecht et Driesing [2]). Par contre, Revol [74], considérant les faibles dimensions des surrénales trouve exagéré le rôle de « réservoir de soufre », de « magasins généraux » [52] attribué à ces glandes. « Que sont les 4 milligrammes de

soufre contenues dans les surrénales du mouton à côté des dizaines de grammes de soufre des muscles » ? Cependant, la richesse en glutathion de la surrénale [10] et le fait que les surrénales en feraient la synthèse [11] l'amènent à supposer que le « soufre surrénalien est en majeure partie actif ».

IV. — *Le soufre du poumon et le soufre du rein.* — On ne rencontre dans la littérature que peu d'observations sur le soufre de ces deux importants organes.

Silberstein [86] a donné pour le soufre pulmonaire du cheval, du lapin et de la poule respectivement 7,64, 7,41 et 9,06 gr. pour 1.000 de tissu sec. Lematte [48] a donné pour le soufre total des poumons du veau 6,1 gr. pour 1.000 en poids sec.

Pour le soufre rénal, Lurie [60] indique une moyenne de 8,32 chez les rats; Lematte [48] en a trouvé 6,88 chez le porc et Silberstein [86] a obtenu chez le cheval, le lapin et la poule respectivement 9,01, 8,31, et 7,25, toujours exprimé en grammes de soufre pour 1.000 de tissu sec.

Ces organes sont en outre l'un et l'autre des voies d'élimination du soufre et nous les retrouvons à ce titre plus loin.

Nous ne pouvons pas ne pas signaler ici la répartition du soufre dans le pancréas et dans la rate. Le pancréas de porc renferme 4 gr. 10 de soufre (Lematte [48]); celui du chien, 7,36 (Campannaci [14]) et du cheval, 6,41 (Silberstein [86]). Le sang veineux est plus riche que le sang artériel. Le fait est-il en relation avec la libération de l'insuline, sécrétion interne du pancréas et poly-

peptide riche en S (Nitzescu et Georgescu [66]) ? L'ablation du pancréas diminue le taux de glutathion du sang (Binet et Arnaudet [8]) et l'injection d'insuline l'augmente (Zunz [94]). Quel est le rôle exact du pancréas dans le métabolisme du soufre ? Est-ce une action régulatrice, comme le soutient Campanacci [15] ? La question n'est certes pas résolue.

La rate est riche en soufre. Loeper interprète diverses expériences de Paolini et Cocuzza [68] comme la preuve de la fixation du soufre par la rate. La splénectomie élève le soufre oxydé et abaisse notablement le soufre neutre du sang. Mais ces mêmes auteurs indiquent [67] que la splénectomie augmente le glutathion circulant !

D'autres auteurs ont recherché aussi la teneur en soufre d'autres glandes comme la thyroïde, l'hypophyse, etc., et différents muscles chez plusieurs espèces d'animaux. La diversité des résultats ne permet pas de se faire une idée du rôle de ces organes dans le métabolisme du soufre. Il est vrai que la même réserve pourrait être exprimée à l'égard de la plupart des chiffres cités précédemment, chiffres obtenus à l'aide de méthodes très différentes et souvent à partir d'un unique échantillon. Et l'on se demande si cette thiopexie attribuée d'une manière plus ou moins importante à divers organes, si ce pouvoir régulateur de la distribution du soufre dans l'organisme, ne sont pas des conceptions un peu prématurées. De nombreux indices permettent de penser que le taux de soufre d'un organe est partout assez

variable non seulement pour des animaux de même espèce, mais même chez un animal donné. Aussi n'est-on pas loin de souscrire à l'idée exprimée par Lematte : « le soufre n'a pas de spécificité fonctionnelle apparente » [46].

C. — SUR QUELQUES EFFETS DU SOUFRE
SUR L'ORGANISME.

Après ce bref rappel des données sur l'assimilation et la fixation du soufre, nous croyons utile de résumer quelques-uns des effets les mieux connus du soufre sur l'organisme.

1. — *Influence du soufre sur le métabolisme
hydrocarboné.*

Depuis que Bürgi et Gordonoff ont remarqué l'action favorable du soufre sur l'enrichissement glycogénique du foie, leurs recherches ultérieures les ont amenés à aborder un nouvel aspect de la fonction du soufre : son action hypoglycémiante, confirmée par des expériences de Campanacci [14] sur des sujets normaux et des diabétiques, tandis qu'Arnoldi [3] annonçait l'augmentation de la teneur en glycogène hépatique chez les lapins et les rats qui avaient ingéré de l'eau sulfatée de Franzensbad.

Dans les dernières années, les publications sur le rôle hypoglycémiant du soufre sont fort nombreuses.

Duhot et Mlle Cuvelier [23] ont expérimenté sur les lapins traités par les eaux d'Uriage, d'Allevard et des Eaux-Bonnes. Ces eaux abaissent la flèche d'hyperglycémie provoquée préalablement par injection de glucose. Les auteurs suggèrent que cette action glycopexique doit être favorisée par l'élévation de la réserve alcaline attribuée aux sulfures alcalins après l'élimination de l'hydrogène sulfuré. « Les eaux sulfureuses semblent aider la fixation ou l'utilisation des glucides dans l'organisme normal », concluent Baltaceano et Vasiliu [6] au cours de leurs expériences sur des chiens.

L'action hypoglycémiante est non seulement provoquée par l'eau sulfureuse ou le soufre colloïdal, mais aussi par le corps sulfurés chimiques comme le thiophénol, l'acide thio-acétique, etc. [83], et aussi par les dérivés sulfurés organiques isolés de l'ail [39].

Cependant quelques auteurs prétendent que l'abaissement de la glycémie serait dû non pas à l'action du soufre mais à un choc colloïdal [28]. D'autres pensent que la chute du sucre sanguin produite par injection d'eau sulfureuse sodique n'est pas liée seulement aux composés soufrés, mais aussi à d'autres facteurs physiques ou chimiques [82].

Malgré tout l'intérêt des résultats déjà acquis, l'action hypoglycémiante du soufre sous ses diverses formes n'est pas encore bien connue. On peut cependant dès aujourd'hui rapprocher cette action de celle de l'insuline et l'intérêt de cette observation n'a pas besoin d'être souligné.

2. *La sulfo-conjugaison.*

La sulfo-conjugaison est un processus de défense de l'organisme contre l'action agressive des dérivés aromatiques provenant de la décomposition de certains amino-acides dans l'intestin. Cette fonction s'effectue dans le foie et se traduit par la combinaison de l'acide sulfurique, dernière étape de l'oxydation du soufre, avec les phénols, l'indol, le scatol, etc., pour former des éther-sulfates. Ces derniers sont alors éliminés sans dommage par voie rénale.

Hele [30] a étudié l'origine des éther-sulfates urinaires. Il a prouvé qu'au moins une partie du soufre endogène destiné à cette synthèse peut être remplacée par l'ion sulfate d'origine exogène. Le même travail a apporté la preuve que l'éther-sulfate, d'origine endogène ou exogène, est synthétiquement formé par union directe de l'ion sulfate avec des composés phénoliques ou apparentés à des phénols.

3. — *Influence du soufre sur la température animale.*

Récemment a été mise en évidence l'action pyrétogène du métalloïde soufre, dissous ou en suspension dans l'huile et administré par injection.

L'injection intramusculaire de l'huile soufrée détermine une importante élévation de la température chez l'homme (Schrøder [84]). L'action pyrétogène de cette huile soufrée est couramment utilisée en thérapeutique et diverses formules d'huile soufrée ont été publiées (Revol [75]).

On ignore encore quelle est la cause de cette élévation de la température. N'est-elle liée qu'indirectement à la présence du soufre qui déterminerait un phénomène de choc (Niccolini [65]) ? Ewert [25] a noté au cours de l'hyperthermie une diminution du cholestérol libre et étherifié du plasma sanguin. Il est curieux de constater que l'huile soufrée est sans action chez le cobaye et n'amène que d'une façon inconstante une hyperthermie chez le lapin (Sivadjian [87], Lumière et Sonnery [59]).

Il est intéressant de rappeler ici le rôle de la cystine et du glutathion dans les oxydo-réductions cellulaires. Nous avons rapidement esquissé ce rôle au cours du Chapitre II. Nous ne nous y attarderons pas.

D. — L'ÉLIMINATION DU SOUFRE.

Une importante quantité de soufre est chaque jour éliminée. Ce soufre correspond à l'excès du soufre alimentaire, éliminé soit plus ou moins directement, soit après de multiples transformations, et aussi à du soufre de constitution, car le soufre de l'organisme s'use et se renouvelle continuellement.

1. — *L'élimination du soufre par l'urine.*

La plus grande partie du soufre urinaire provient de la désassimilation des protéines alimentaires et de l'usure des albumines des tissus. Le reste trouve son origine dans les sulfates de l'alimentation. Lors-

qu'on parle de soufre urinaire, il est d'usage de distinguer :

a) Le soufre acide ou soufre complètement oxydé. Ce groupe comprend des sulfates minéraux dont l'acide sulfurique est saturé par des bases métalliques et des éther-sulfates, provenant de l'union de l'acide sulfurique avec les phénols ou d'autres composés aromatiques.

b) Le soufre neutre ou soufre incomplètement oxydé. Ce soufre correspond à des produits très divers souvent mal connus et qui représentent 15 % du soufre total de l'urine chez l'homme. On a identifié de très petites quantités de sulfocyanate, du taurocarbamate et précisé l'existence de divers polypeptides à grosse molécule, à groupement sulfonique ou cystinique ou méthionique (Lefèvre et Rangier [45]).

L'élimination du soufre urinaire est soumise à certains facteurs : le régime alimentaire, le travail, l'inanition, l'âge, etc., et les différents états pathologiques font varier non seulement l'excrétion du soufre total, mais aussi les proportions relatives de chacun des groupes de substances soufrées de l'urine.

C'est ainsi qu'Amann [1] a montré que le soufre neutre urinaire varie habituellement chez n'importe quelle espèce animale examinée (lapin, porc, homme). Morgulis [63] indique que la moyenne du rapport N/S urinaire est comprise entre 16,1 et 29,7 chez les chiens normalement alimentés ; chez les chiens soumis au jeûne prolongé le même rapport

varie de 15,3 à 27,5. Ces chiffres disparates l'amènent à conclure que chaque chien a un rapport particulier de N/S.

Le taux de soufre urinaire s'élève pendant ou après une certaine période de travail musculaire (Wilson [91]).

L'élimination du soufre par l'urine augmente aussi par traumatisme [18, 21, 29]. Cette augmentation serait due aux sulfates inorganiques [18]. Elle semble provenir de la désintégration des albumines des tissus traumatisés et dévitalisés dans le foyer opératoire [21, 29].

L'ingestion de soufre [38] et de sulfates augmente l'élimination du soufre total et en particulier celle des sulfates. Dans une communication avec Laveran, Millon [43] avait déjà montré que, à doses fractionnées, les individus normaux éliminent par les urines le sulfate de soude sans aucune modification, au moins lorsque le médicament est donné à petite dose (10 ou 15 gr.). Par contre si les doses sont plus élevées ou s'il s'agit de sujets malades, les urines ne renferment que les quantités normales de sulfates.

Notons que si tous les auteurs s'accordent sur le point qu'un régime riche en soufre (Crucifères, certaines Liliacées) augmente considérablement le soufre urinaire, cependant, « souvent les auteurs n'ont pas tenu compte du soufre apporté par les aliments pour établir leurs bilans » (Lematte [47]).

2. — *L'élimination du soufre par les fèces.*

Le soufre des fèces constitue véritablement un soufre résiduel, dérivant directement des produits alimentaires ou de leur transformation par les diastases du tube digestif. Ne se retrouvent en effet dans les fèces que les formes soufrées qui n'ont pu être absorbées par l'intestin.

C'est ainsi que la taurine de la bile est résorbée dans l'intestin et en grande partie ramenée au foie. Aussi ne la trouve-t-on pas dans les fèces à l'état normal. L'hydrogène sulfuré, les mercaptans, produits au cours de la digestion intestinale sont normalement transformés, résorbés, utilisés et éliminés par l'urine, et les fèces ne renferment plus que des traces d'hydrogène sulfuré.

Néanmoins on ne doit pas oublier que le soufre des fèces, qui représente des déchets indigestibles alimentaires, dépend directement à la fois de la quantité du soufre du régime et des formes sous lesquelles il s'y trouve.

Nous ne retiendrons pas ici l'élimination soufrée par la peau (sueur et desquamation), par la salive : certes ces voies d'élimination ne sont pas négligeables, mais elles n'entrent pas dans le cadre de notre travail.

Par contre si l'élimination du soufre est faible au cours de la ventilation pulmonaire dans les conditions habituelles, elle peut devenir fort importante lorsque le sujet vit dans une atmosphère riche en hydrogène sulfuré. Aussi croyons-nous devoir con-

sacrer ici quelques lignes à l'action de l'hydrogène sulfuré sur l'organisme, à son absorption et à son élimination.

E. — ACTION DE L'HYDROGÈNE SULFURÉ
SUR L'ORGANISME.

L'hydrogène sulfuré est un gaz à odeur caractéristique, nauséabonde, soluble dans l'eau. Ce corps, utilisé comme réactif chimique, se produit au cours de nombreuses opérations industrielles ou bien naturellement, soit qu'il soit libéré à partir des sulfures, soit qu'il provienne de transformations réductrices de la matière organique. Enfin un grand nombre d'eaux thermales lui doivent une part de leurs applications.

L'hydrogène sulfuré est facilement absorbé par les voies respiratoires ou le tube digestif. Il passe dans le sang où on le rencontre à l'état de gaz dissous ou à l'état de sulfures. *Il s'y oxyde en partie en sulfates*, mais il *s'élimine surtout à l'état de gaz par les poumons* (Cl. Bernard [6 bis]) *et de sulfures par l'urine*.

Inhalé à une concentration de 1 à 1,5 0/00 il est toxique. A dose beaucoup moindre on observe déjà chez l'homme de la conjonctivite, une accélération des mouvements respiratoires, des nausées, des vomissements, de la céphalalgie, de la lassitude. La violente hyperpnée qui peut se produire à la suite de cette intoxication est en relation, dit Zunz [93], avec

l'irritation des extrémités nerveuses parasympathiques du poumon. Elle peut être suivie d'acpnée.

L'irritation des alvéoles peut amener de l'œdème pulmonaire. Un séjour prolongé dans une atmosphère non mortelle peut donner lieu, après infection, à une pneumonie.

In vitro, l'hydrogène sulfuré agit sur l'hémoglobine en la transformant en sulfo-hémoglobine. Le sang devient presque noir. On ne retrouve que très rarement ce signe chez les asphyxiés par l'hydrogène sulfuré.

A la concentration de 2 gr. 0/00, l'hydrogène sulfuré devient très dangereux. Son action est alors brutale. La mort survient par paralysie des centres respiratoires (« coup de plomb »).

On a étudié également l'intoxication expérimentale chez l'animal. Peyron [71] en traitant des animaux par inhalation d'hydrogène sulfuré et en faisant des dosages comparatifs dans le sang artériel et dans le sang veineux, a trouvé que le sang artériel était le plus riche en hydrogène sulfuré. Langénieux [40] a fait inhaler à des lapins un mélange d'air et d'hydrogène sulfuré. L'amplitude du rythme respiratoire est augmentée et la fréquence ralentie. Les animaux rejettent du sang par la bouche. A l'autopsie, le poumon apparaît fortement congestionné.

Nous venons d'envisager l'hydrogène sulfuré sous l'aspect toxicologique. Il va sans dire que les cures par inhalation de vapeurs issues des eaux thermales sulfureuses sont pratiquées selon des protocoles soi-

gneusement étudiés afin d'éviter toute intoxication. Alors l'hydrogène sulfuré devient un médicament. Mais les eaux « sulfhydriquées » ne doivent pas leur action à ce seul gaz. Chaque type d'eau thermale sulfureuse forme un complexe, dans lequel s'ajoute à l'action de l'hydrogène sulfuré d'autres gaz et des sels dissous. C'est à l'action globale de ce complexe qu'est due la revitalisation des muqueuses dont l'activité est ralentie (Loeper).

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES

I. — TECHNIQUE DU MICRODOSAGE DU SOUFRE

Les recherches que nous avons entreprises nécessitaient l'emploi d'une méthode de dosage du soufre organique, sensible et précise (1). Nous l'avons trouvée dans celle qui a été décrite par MM. Revol et Ferrand [76], où la minéralisation est effectuée (dans un appareil spécial, pratiquement clos) au moyen du mélange nitro-perhydrique, tandis que le dosage de l'ion SO_4 est assuré par la microtechnique à la benzidine précisée par Chatron [17]. La sécurité de cette minéralisation et de ce dosage ont été maintes fois justifiées par MM. Revol et Ferrand sur des corps purs [76] et nous avons pu la vérifier nous-même au cours d'essais préliminaires à nos expériences. Aussi rappelons-nous ici d'abord la technique intégrale telle qu'elle est décrite par MM. Revol et Ferrand (chapitre I). Nous ajouterons ensuite quelques remarques qui nous ont été suggérées au cours de sa fréquente utilisation (Chapitre II).

(1) Nous avons déjà dit ce qu'il fallait penser des dosages de soufre des tissus effectués sur les cendres. Par ce procédé les erreurs par défaut sont toujours importantes et peuvent être considérables. La minéralisation en *fiOLE ouverte* par l'acide nitrique associé à l'eau oxygénée à 100 vol. ou à l'acide perchlorique conduit également à des pertes (Manceau, L. Revol et M. Ferrand [61], E. Kahane et Kahane [36]).

CHAPITRE I

Exposé du procédé employé

Entre la *minéralisation nitro-perhydrique en appareil pratiquement clos* et le *microdosage par la benzidine*, s'intercale, dans le cas de produits organiques riches en ions PO^4 , *l'élimination de ces ions PO^4* dont la présence apporterait de sérieux troubles au dosage volumétrique de l'ion SO^4 .

A. — LA MINÉRALISATION NITRO-PERHYDRIQUE
DANS L'APPAREIL DE MM. REVOL ET FERRAND [76].

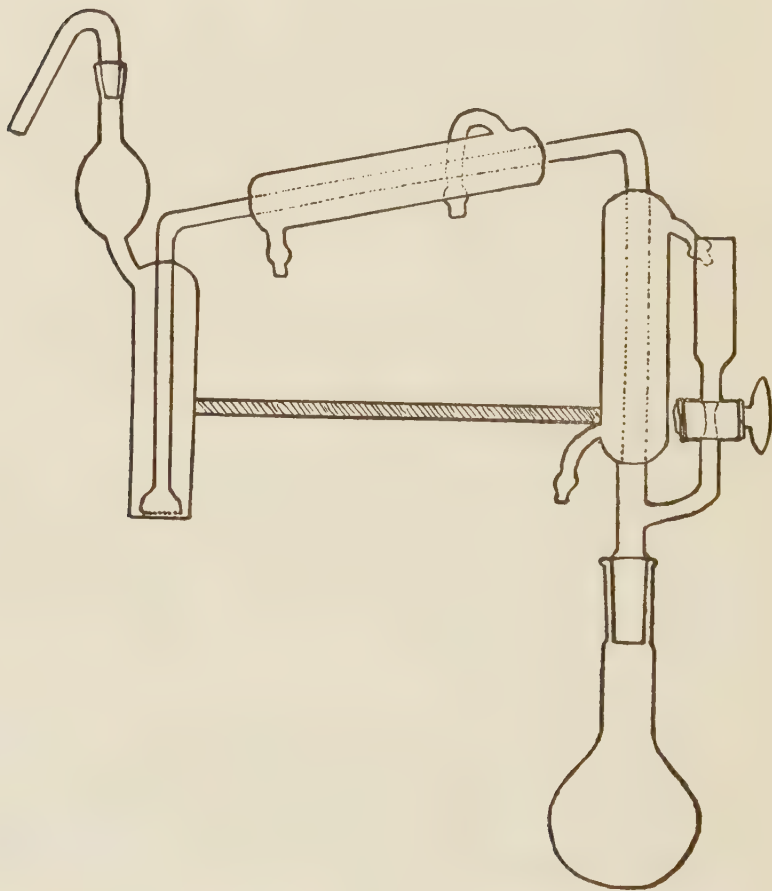
1° Principe.

Les auteurs ont évité les pertes de soufre à l'état de SO^2 signalé plus haut en imaginant un petit appareil distillatoire avec barboteur à hypobromite. Les vapeurs dégagées sont reçues dans ce milieu oxydant et récupérées.

2° Appareil.

L'appareil, en pyrex, est constitué de la façon suivante : le ballon de minéralisation reçoit dans son col rodé l'extrémité inférieure d'un petit réfrigérant ascendant sur lequel est fixé un tube latéral

à robinet. L'extrémité supérieure du tube réfrigérant se prolonge en un tube incliné pourvu d'un manchon réfrigérant et qui, recourbé ensuite à la verticale, se termine par une boule perforée en pomme d'arrosoir et plonge au fond d'un manchon cylindrique à fond plat, réalisant un barboteur. Celui-ci ne communique avec l'extérieur que par une



seconde tubulure placée à la partie supérieure. Cette dernière peut recevoir un raccord rodé et recourbé permettant d'adapter sans inconvénient le tube de caoutchouc à la trompe à vide. L'appareil est rendu plus stable en reliant le barboteur au réfrigérant ascendant par un tube de verre rigide.

3° *Minéralisation nitro-perhydrique.*

La minéralisation comprend deux stades : la minéralisation proprement dite et la récupération des produits soufrés volatils.

a) *La minéralisation proprement dite* (l'appareil fonctionne en réfrigérant ascendant). — Le produit à minéraliser est introduit dans le ballon que l'on fixe à l'extrémité rodée du tube distillatoire. Le barboteur est muni de 2 ou 3 gouttes de brome et 5 à 6 gouttes de soude à 1/10. On verse dans le tube latéral 5 cc. d'acide nitrique pur (trait de jauge) et on les fait passer dans le ballon. Le robinet est soigneusement refermé. Le ballon est disposé sur un bain de sable et chauffé d'abord lentement. Dès que le liquide a commencé à bouillir, le chauffage peut être augmenté sans inconvénient.

La matière organique est ainsi détruite peu à peu; des vapeurs nitreuses et CO^2 se dégagent par le tube distillatoire à travers l'hypobromite. Les petites quantités de produit soufrés volatils, entraînées par ce dégagement de gaz, sont fixées et oxydées par le brome en milieu alcalin.

Lorsque le temps de chauffe est suffisant (variable

selon le genre de produits minéralisés) on complète la minéralisation en ajoutant par le tube latéral 2 cc. 5 d'eau oxygénée à 100 volumes. L'introduction doit se faire goutte à goutte dans le ballon chaud. On laisse l'ébullition se poursuivre encore 10 minutes, la minéralisation est pratiquement terminée.

b) Récupération des produits soufrés volatils. —
On coupe le réfrigérant ascendant et met en marche le réfrigérant descendant. La distillation est aisée. Lorsqu'il ne reste dans le ballon que quelques gouttes de liquide, on cesse de chauffer et éloigne un peu, en le remontant, l'appareil du bain de sable.

Le distillat recueilli dans le barboteur est absorbé. Selon les cas, on peut se contenter d'une nouvelle distillation ou recommencer encore une fois ce va-et-vient. La dernière distillation est poussée jusqu'à ce que le résidu dans le ballon soit sec. On laisse alors entrer l'air par le tube latéral et détache le ballon. On continue à chauffer fortement pour chasser les vapeurs nitreuses.

Après refroidissement, le résidu est additionné de 1 cc. d'eau oxygénée à 100 volumes. On chauffe à nouveau au bain de sable jusqu'à ce que le résidu soit fondu. On répète encore une fois l'addition de 1 cc. d'eau oxygénée et le chauffage pour chasser les dernières traces des vapeurs nitreuses. Le ballon renferme maintenant à l'état de sulfates tout le soufre de la prise d'essai.

B. — L'ÉLIMINATION DU PHOSPHORE [77].

Avant de procéder à la précipitation benzidinique du soufre, il importe d'éliminer l'acide phosphorique qui, en présence de benzidine, précipiterait, sous forme de phosphate de benzidine hydrolysable à chaud et fausserait ainsi le dosage. Pour cela, le résidu du ballon minéralisateur est additionné de 20 cc. d'eau distillée que l'on porte à ébullition pendant 5 minutes à l'aide de la flamme éclairante d'un petit brûleur Bunsen. Cette opération a pour but de transformer le pyrophosphate obtenu lors de la minéralisation en orthophosphate, seul précipitable sous forme de phosphate ammoniaco-magnésien. Elle doit être faite avec beaucoup de précautions en agitant constamment le ballon de façon à éviter les projections extérieures de liquide.

Après refoidissement, on transvase le contenu du ballon dans un flacon jaugé de 25 cc. On rince avec quelques centimètres cubes d'eau distillée les parois du ballon et les eaux de lavage sont aussi introduites dans le flacon jaugé. On ajoute ensuite trois gouttes de phtaléine, de l'ammoniaque pure versée goutte à goutte jusqu'à franche alcalinité et 5 cc. de chlorure d'ammonium à 5 %. On complète à 25 cc. avec de l'eau distillée et on agite.

On verse le contenu de ce flacon jaugé dans un petit bécher renfermant déjà 0 gr. 50 de carbonate de magnésie. A l'aide d'un agitateur, on triture le mélange pendant quelques minutes (50 tours envi-

ron). On laisse reposer 5 minutes et on recommence une nouvelle agitation. On laisse reposer et on renouvelle l'opération 3 à 4 fois encore. On centrifuge ensuite à grande vitesse et on décante avec précaution le liquide surnageant le précipité. Sur ce liquide décanté, on prélève pour le dosage un volume exactement mesuré de 15 à 20 cc. que l'on évapore à sec au bain-marie. Sur 2 ou 3 cc. on a vérifié par le réactif nitro-molybdique préparé extemporanément, que le phosphore est totalement éliminé (1).

C. — MICRODOSAGE VOLUMÉTRIQUE A LA BENZIDINE.

Il s'opère correctement par la technique décrite par Chatron [17]. Le résidu est repris par 5 cc. d'eau distillée. La solution est d'abord ajustée au pH 2,8 environ en présence de bleu de bromo-phénol, à l'aide d'acide chlorhydrique à 2 % que l'on ajoute jusqu'à virage du bleu au jaune. On ajoute 8 cc. d'acétone pure et 2 cc. de solution de benzidine préparée selon Fiske (2). On laisse la précipitation s'effectuer (cette précipitation est plus rapide si l'on refroidit le liquide). Après 10 minutes, on

(1) Dans le cas du dosage du soufre dans le sang nous n'avons pas éliminé les phosphates.

La teneur en phosphore du sang est trop faible pour gêner le dosage du soufre, ainsi que nous l'avons plusieurs fois vérifié en soumettant un même échantillon au dosage du soufre avec ou sans élimination du phosphore.

(2) Solution de Fiske :

Benzidine purifiée	4 gr.
HCl N/1	50 cmc.
Eau dist. q s. p.....	250 cmc.

filtre à la trompe sur un micro-filtre en verre poreux d'Iéna 12 G⁴L, en s'arrangeant pour ne jamais laisser le précipité se dessécher. On lave ensuite à 5 reprises avec chaque fois 2 cc. d'acétone à 95 %. Le filtre et son contenu sont ensuite placés avec toutes les précautions utiles dans une fiole d'Erlenmeyer à large ouverture renfermant 50 cc. d'eau distillée bouillante et exactement neutralisée. On titre l'acide sulfurique libéré par NaOH N/50 en présence de phtaléine.

D. — CALCUL.

L'équation : $2 \text{ NaOH} + \text{Benzidine-H}^2\text{SO}^4 = \text{Na}^2\text{SO}^4 + \text{Benzidine} + 2 \text{ H}^2\text{O}$, indique que 2 litres de soude N correspondent à 32 gr. de soufre. Il en ressort qu'un centimètre cube de NaOH N/50 correspond à 0,00032 gr. de soufre.

Les résultats évalués en grammes de soufre pour 1.000 (litre ou kilog.) sont donnés par la formule suivante :

$$\frac{N \times 0.00032 \times 25 \times 1.000}{V \times P}$$

V = nombre de cc. de dilution prélevée après élimination du phosphore;

N = nombre de cc. de soude N/50 corrigé (c'est-à-dire nombre de cc. de soude N/50 titrée diminué de la correction correspondant au soufre des réactifs employés).

P = nombre de cc. ou de gr. de la prise d'essai.

CHAPITRE II

Remarques personnelles

Le procédé que nous venons de décrire permet de doser très exactement le soufre organique. Encore faut-il suivre rigoureusement la technique telle qu'elle est décrite, en y ajoutant diverses précautions ou tours de mains que nous ont enseignés nos nombreux essais.

1° Il faut se placer à l'abri de tout apport étranger de soufre.

Les réactifs à utiliser au cours de ce dosage renferment souvent du soufre, quelques fois en proportion notable. L'acide nitrique « pur », la soude, l'eau oxygénée à 100 volumes doivent être particulièrement vérifiés. Il en est de même de l'acide trichloracétique employé pour le dosage du soufre non protéique, comme nous le verrons plus loin. On s'arrange pour n'utiliser que des produits exempts de soufre ou bien si cela est impossible, on emploie des réactifs où le soufre a été soigneusement dosé et on en tient compte dans l'expression des résultats.

En outre, la verrerie doit être bien lavée à l'eau courante puis à l'eau distillée. Enfin on doit se mettre à l'abri de toute vapeur de SO_3 ou de H_2S .

2° *Durée de la minéralisation.*

La minéralisation complète nécessite une durée variant avec le poids de la prise d'essai et sa nature. Les matières protéiques et les glucides sont plus facilement détruits que les graisses. Pour fixer les idées, nous laissons la minéralisation d'un 1/2 cc. de sang se poursuivre de 3/4 d'heure à une heure et celle de 10 à 20 cgr. de tissu animal sec de 2 à 3 heures.

En donnant ces chiffres nous exagérons sans doute le temps nécessaire. Nous le faisons à dessein. Si en effet après la dernière distillation le résidu était noir, on pourrait alors repasser en réfrigérant ascendant. Mais dans ce cas, l'oxydation du résidu charbonneux est extrêmement lente. Et on a toujours intérêt à obtenir d'emblée une minéralisation complète. ,

3° *Réglage de la minéralisation.*

L'acide nitrique, au cours de son attaque à chaud de la substance organique, se transforme en vapeurs nitreuses qui, grâce au réfrigérant ascendant, viennent retomber dans le ballon. Le pouvoir oxydant de l'acide nitrique est donc utilisé au maximum dans cet appareil. Mais si au début de l'opération on chauffe trop brutalement ou si le produit est très réducteur, il peut se produire un dégagement de vapeurs brunes assez violent pour s'échapper dans le tube distillatoire et le barboteur et se répandre dans l'atmosphère en chassant le brome du barboteur et en entraînant des vapeurs soufrées. Aussi

doit-on amener le produit lentement à l'ébullition.

De même lorsqu'on ajoutera l'eau oxygénée à 100 volumes, il faudra avoir soin de la faire pénétrer lentement et en plusieurs fois de manière à lui permettre de manifester tout son pouvoir oxydant et d'éviter un dégagement trop intempestif d'oxygène qui chasserait le brome du barboteur.

Si au cours de la minéralisation le liquide du barboteur se décolore on ajouterait 2 ou 3 gouttes de brome de manière à y maintenir continuellement un petit excès de brome.

4° Récupération du liquide du barboteur.

Au moment de changer le réfrigérant, éteindre le feu, soulever légèrement l'appareil, changer les caoutchoucs et enlever les gouttes d'eau restant attachées aux olives de verre du réfrigérant ascendant.

Si le distillat est trop peu abondant et ne fait pas retour spontanément dans le ballon refroidi, introduire 2 ou 3 cc. d'eau distillée dans le barboteur et créer artificiellement une dépression par aspiration, ou simplement incliner l'appareil de telle sorte que le réfrigérant descendant soit horizontal.

5° Traitement du résidu de la distillation.

Il est nécessaire de se débarrasser complètement des nitrates. Outre qu'ils augmentent la solubilité du sulfate de benzidine, la présence de vapeurs nitreuses même à l'état de traces serait gênante lors de la précipitation par la benzidine qui serait oxydée.

L'élimination des vapeurs nitreuses par simple chauffage nécessiterait une trop longue chauffe. Par

addition de quelques gouttes d'eau oxygénée à 100 volumes à deux reprises, suivi d'un chauffage jusqu'à fusion du résidu, l'élimination de ces vapeurs est rapide (1) (2).

6° *Le dosage à la benzidine.*

a) En ce qui concerne la filtration. — Bien utiliser des microfiltres de porosité convenable, 12 G⁴L. Bien surveiller la filtration du sulfate de benzidine. Ne pas laisser le précipité se dessécher. Sinon la filtration deviendrait très lente et le précipité compact et cristallin, ne se dissoudrait plus dans l'eau bouillante que difficilement et le dosage serait entaché d'erreur.

b) En ce qui concerne l'hydrolyse — avoir soin de rincer soigneusement à l'eau distillée les parois extérieures du microfiltre avant l'hydrolyse. Pour hydrolyser le sulfate de benzidine, commencer par neutraliser l'eau distillée à l'ébullition en l'amenant à une teinte à peine rosée par NaOH N/50 en présence de phtaléine. Laisser refroidir quelques secondes. Introduire doucement le microfiltre et son contenu dans l'eau et agiter aussitôt la fiole d'Erlenmeyer en lui faisant subir un mouvement de rotation. Porter à l'ébullition. Titrer à la soude N/50.

La fin de la titration est indiquée par la teinte rosée persistant à l'ébullition.

(1) Si le contenu du ballon n'était pas complètement minéralisé, il pourrait survenir (cas exceptionnel) une violente explosion au moment de l'action de l'eau oxygénée à 100 vol. sur le résidu sec. Dans ce cas, il pourrait y avoir une perte.

(2) Au cours du dosage du soufre total du sang total le résidu est toujours brunâtre (oxyde de fer). Mais il se dissout par addition de quelques gouttes de HCl à 2 %.

Nous avons cru bon d'insister sur ces explications et ces petits détails de technique. S'ils peuvent apparaître parfois insignifiants et superflus, l'expérience nous a appris qu'aucun d'eux ne pouvait être négligé.

II. — ETUDE DE LA FIXATION DU SOUFRE PAR LE SANG ET LES ORGANES DE COBAYES TRAITES PAR UNE EAU THERMALE SULFUREUSE (ALLEVARD)

Nous avons soumis un lot de cobayes à l'action de l'eau thermale d'Allevard et nous recherchons si, après inhalation, ingestion ou injection de cette eau, les tissus se sont enrichis en soufre. Nous avons étudié particulièrement le soufre du sang, des poumons, du foie, des reins et des surrénales, et nous comparons avec des témoins les résultats obtenus sur les cobayes traités.

Dans les trois premiers chapitres, après avoir brièvement rappelé la composition chimique, l'origine géologique et les caractères de l'eau d'Allevard, nous décrivons en détail les traitements des cobayes et les procédés de la mise en expérience des divers organes analysés. Dans le chapitre IV, nous exposons l'ensemble de nos résultats que nous commentons dans le cinquième chapitre.

CHAPITRE PREMIER

Origine géologique. Composition chimique et caractères des eaux d'Allevard (Isère)

« Contrairement à beaucoup de stations françaises, qui peuvent s'enorgueillir à juste titre de leur glorieux passé, Allevard est une station relativement jeune, qui n'a pas encore cent ans » (Langénieux) [40]. La source se trouve dans la gorge du Bréda où elle a jailli en 1791 à la suite d'un tremblement de terre.

L'installation actuelle comporte deux bâtiments distincts : l'un s'élève au-dessus du puits où est recueillie l'eau de la source, à 300 mètres de là se trouve l'établissement proprement dit.

Delaunay [20], étudiant l'origine des eaux thermales, a noté que « l'origine de l'eau d'Allevard est évidemment due au trias qui affleure à très peu de distance à l'est (cargneule, marnes bariolées avec gypse). On suppose que la réduction partielle du sulfate est due au bitume, dont les terrains du lias sont imprégnés. Cette région est, on le sait, remarquable par l'abondance de ses filons de sidérose, de chalcopryrite ou de cuivre gris ».

L'étude de la composition chimique des eaux d'Al-

levard a été faite pour la première fois vers 1820 par Troussel. Mais le docteur Chataing qui publia en 1838 sa notice sur les eaux d'Allevard n'en fait pas mention. Cette analyse fut reprise vers 1830 par Breton et Gueymard, puis un peu plus tard par Leroy. La composition chimique de ces eaux fut encore étudiée par Dupasquier [24], puis par Wilhm.

Une analyse plus approfondie a été entreprise par Lestra [49]. Voici, résumés en un tableau, les résultats de l'analyse de cet auteur :

(A) <i>Cations</i>		par litre	(B) <i>Anions</i>		par litre
Sodium, Na		0 gr. 352	Chlore, Cl		0 gr. 333
Potassium, K		0 gr. 00872	Iode, I		traces
Calcium, Ca		0 gr. 180	Carbonate, CO ³		0 gr. 245
Strontium, Sr		traces	Sulfate, SO ⁴		0 gr. 6398
Magnésium, Mg	...	0 gr. 039	Silicate, SiO ³		0 gr. 0077
Fer, Fe		0 mgr. 26	Phosphate, PO ⁴		0 gr. 0024
Manganèse, Mn	...	0 mgr. 00397			
Zinc, Zn	...	0 mgr. 032			
(C) <i>Gaz libre</i>			<i>par litre</i>		
Acide carbonique,					
CO ²			97 cmc.		
Azote, N			41 cmc.		
Hydrogène sulfu-					
ré, H ² S			22 cmc. 86 (1)		

Comme on le voit, l'élément important est l'hydrogène sulfuré à l'état libre. Il faut également noter

(1) Dans un article d'ensemble, issu de l'Institut d'hydrologie et de climatologie de Paris [33 bis] sur la composition des eaux minérales de quelques stations des Alpes, nous notons des chiffres différents quant à la composition de l'eau d'Allevard. Mais le chiffre de l'hydrogène sulfuré demeure élevé (13,9 cc. par litre à 0° et 760 mm.).

la proportion importante des sulfates dans l'eau d'Allevard.

L'odeur de ces eaux est celle des eaux sulfureuses en général. Elle est particulièrement accusée à cause de la grande quantité d'hydrogène sulfuré que ces eaux dégagent. Elle rappelle l'odeur des œufs pourris ; pourtant, elle n'est pas assez pénétrante pour provoquer des nausées. La saveur de ces eaux est légèrement douceâtre, saline.

L'eau d'Allevard est utilisée en boisson, gargarismes, douches de gorge, douches nasales, pulvérisations, etc. Mais le traitement le plus caractéristique (1) de la cure d'Allevard est assurément constitué par les inhalations froides et chaudes qu'on peut recevoir dans une douzaine de salles.

Une salle d'inhalations froides comprend : au centre, un jet d'eau qui vient se briser contre une vasque renversée. L'eau retombe en pluie, puis en cascade, livrant à l'atmosphère à peu près tout son hydrogène sulfuré avant d'être évacuée. Les malades sont assis, groupés autour du jet. L'atmosphère des salles d'inhalations chaudes est en outre chargée de vapeur d'eau.

Les malades ne sont admis dans les salles qu'après que les jets ont fonctionné pendant 20 minutes. Leur séjour est court, et à temps croissant. L'air est fréquemment renouvelé ; en tout cas la concentration en hydrogène sulfuré doit demeurer très faible, ainsi que l'indiquent les analyses de Lestra [49] :

(1) C'est à Allevard que furent utilisés pour la première fois en thérapeutique l'inhalation de gaz thermaux (Langénieux [40]).

Teneur de l'atmosphère en hydrogène sulfuré :
par mètre cube

Salles d'inhalations froides..... 11 cm³ 34

Salles d'inhalations chaudes.... 6 cm³

La concentration en hydrogène sulfuré de l'atmosphère des salles d'inhalations froides dépasserait donc à peine 1/100.000.

CHAPITRE II

Traitement thermal des Cobayes

A. — PROTOCOLE DES EXPÉRIENCES.

Les expériences portent sur un lot de cobayes de même origine, et qui viennent depuis plusieurs semaines d'être soumis à un même régime, sans apport exagéré de soufre (pas de plantes appartenant aux Crucifères).

2 sont sacrifiés avant le traitement (témoins 1 et 2).

Le traitement commence le 24 *novembre* 1937. Il est donné par le docteur Langénieux à l'établissement thermal d'Allevard.

Il comprend :

a) *Lot de cobayes soumis à l'inhalation.*

Les cobayes sont installés à demeure dans une cage placée dans une salle d'inhalation froide. En raison de la température relativement basse, des précautions sont prises pour les garantir du froid (abri, couverture sur la cage). La pièce est aérée quelques heures chaque jour.

Les cages renfermant les trois autres lots de cobayes sont placées dans une pièce à l'abri des

vapeurs d'hydrogène sulfuré et où règne la même température que celle où se trouve le lot n° 1. Tous les lots reçoivent la même nourriture, sans Crucifères, et sont l'objet des mêmes précautions vis-à-vis du froid.

b) *Lot des cobayes soumis à l'ingestion.*

On fait ingérer chaque jour 15 à 20 cc. d'eau d'Allevard à chacun à la pipette.

c) *Lot des cobayes soumis à l'injection d'eau d'Allevard :*

10 à 15 cc. d'eau d'Allevard sont injectés chaque jour sous la peau de l'abdomen.

d) *Lot des cobayes témoins non soumis aux traitements.*

B. — COMPORTEMENT DES LOTS.

Le 5 décembre, c'est-à-dire après 10 jours de traitement, 6 cobayes sont sacrifiés.

N° 11 — 12 soumis à l'inhalation.

N° 13 — 14 soumis à l'ingestion.

N° 15 — 16 soumis à l'injection.

Notons qu'à cette date deux cobayes sont déjà morts spontanément, un traité par inhalations, l'autre par ingestion. Ces deux cobayes n'ont pas été étudiés.

Par la suite, un certain nombre de cobayes meurent en cours de traitement. On ne peut incriminer le froid (encore que la température soit basse et que les cobayes soient considérés comme des animaux frileux) puisque tous font partie du lot soumis à l'inhalation.

Ces divers cobayes, les n^{os} 17 (mort le 6-XII), 18 (mort le 10-XII), 19 (mort le 12-XII), 20 (mort le 14-XII) ont été soumis à l'analyse dès leur arrivée au laboratoire, mais le dosage du soufre dans le sang n'a pu être pratiqué. De même il a été jugé impossible de doser le soufre surrénalien. Enfin, en raison de la lyse protéique qui suit rapidement la mort, nous avons pensé que le dosage du soufre non protéique des organes donnerait des chiffres inexacts, aussi nous sommes-nous limité au dosage du soufre total des organes.

Le 17 décembre, après 21 jours de traitement, la situation est la suivante :

Inhalations : le cobaye n^o 21 meurt spontanément ce jour. Le cobaye n^o 22 est sacrifié et soumis à l'analyse.

Ingestion : 4 cobayes sont vivants. Les cobayes n^o 23 et n^o 24 sont sacrifiés et leurs organes sont séparément soumis à l'analyse. Les deux autres sont également sacrifiés et l'analyse porte sur un échantillon moyen prélevé pour chaque organe sur les deux cobayes.

Injection : 6 cobayes sont vivants. Les cobayes n^{os} 27, 28 et 29 sont sacrifiés et étudiés chacun pour leur compte. Les autres servent à préparer un échantillon moyen de sang.

Les cobayes *témoins* n^{os} 3 et 4 ne sont sacrifiés que le 3 janvier 1938 et soumis à l'analyse.

CHAPITRE III

Prélèvement des échantillons pour le Laboratoire et mise en train des Dosages

A. — DOSAGE DU SOUFRE DANS LE SANG

Ponction du cœur. — Trois méthodes sont généralement employées pour la prise de sang du cobaye : par piqûre d'une veine du pavillon de l'oreille ; par ponction cardiaque, et par ponction du sinus caverneux. Nous avons régulièrement prélevé le sang par ponction cardiaque.

Langeron [41] et Jullien [35] en ont décrit la technique chez le lapin, Raybaut et Hawthorn [73] chez le cobaye. Nous avons suivi leurs indications et opéré de la façon suivante :

On choisit une seringue d'une capacité de 10 cc., on y adapte un embout et une aiguille de 3 à 4 cm. de longueur à lumière assez large. On s'assied, tenant le cobaye dans la main gauche dont le pouce et le médius retiennent et séparent les deux pattes avant pour découvrir la poitrine de l'animal. Les deux pattes arrière sont fixées entre les deux cuisses de l'opérateur.

On coupe ou rase les poils de la région cardiaque. On tâte avec l'index droit et cherche sur le bord gauche du sternum l'angle formé par le dernier

cartilage costal avec la base de l'appendice xyphoïde. On remonte en comptant 4 espaces intercostaux, arrivant ainsi au troisième espace intercostal, à 8-10 mm. au-dessus du sommet de cet angle. Marquant ce point avec un doigt de la main gauche, on pique l'aiguille en inclinant vers la ligne médiane. Pratiquement, on peut se contenter de piquer à mi-chemin entre le bord supérieur du sternum et l'appendice xyphoïde où les battements du cœur sont les plus sensibles.

On enfonce l'aiguille assez brusquement jusqu'à ce qu'elle pénètre dans le ventricule gauche. Plus haut on rencontre l'oreillette et on risque de la déchirer. Plus bas on tombe dans le diaphragme et plus en dehors dans le poumon. La pointe de l'aiguille doit être parfaitement intacte afin de ne pas blesser le myocarde et aussi de ne pas repousser le cœur sans le piquer.

Si la pointe de l'aiguille a justement atteint le ventricule gauche, le sang monte dans la seringue par saccade en refoulant le piston. Si le sang ne vient pas même après aspiration faite au moyen du piston, c'est qu'on a fait une ponction blanche ; il faut alors retirer un peu l'aiguille sans cependant la sortir hors de la cavité thoracique, de manière que la pointe seule soit dans la paroi. On rectifie la position et on pique de nouveau. On répète cette opération jusqu'à résultat positif. On facilite l'arrivée du sang dans la seringue en aspirant légèrement avec le piston. Dès que l'on a obtenu 5 à 6 cc. de sang, il faut retirer brusquement l'aiguille. Il n'y a pas d'hémorragie.

Le sang de cobaye se coagulant très vite, nous l'avons toujours reçu dans une éprouvette de 10 cc. exactement graduée au 1/10 cmc. et renfermant 0 cc. 5 de solution saturée d'oxalate d'ammonium pur. Aussitôt que l'aiguille a été retirée du cœur, on tient la seringue verticalement, pointe en l'air. On enlève l'embout et l'aiguille. On renverse la seringue sur l'éprouvette contenant l'oxalate, et on vide le sang par une légère pression du piston.

On bouche l'éprouvette avec le pouce et on agite vigoureusement pendant quelques minutes. Le sang demeure liquide. Au repos, la mousse formée au cours de l'opération vient se réunir en surface, et on la dissocie alors par l'introduction d'un agitateur dont le bout a été muni d'une trace d'alcool octylique. Le niveau du sang est alors bien net ; on note le volume prélevé.

Dosage du soufre total du sang total. — Une prise d'essai de 0 cc. 5 de ce mélange, mesurée avec une pipette graduée au 1/100 cc., sèche et propre, est introduite directement dans un ballon minéralisateur. On fait le dosage ainsi qu'il a été indiqué plus haut. On tient compte dans l'expression du résultat de la correction due à l'oxalate d'ammonium.

$$S \text{ gr. } 0/00 \text{ cc.} = \frac{N (0.00032) \times 1.000 \times (V + 0 \text{ cc. } 5)}{0 \text{ cc. } 5 (V)}$$

où N = nombre de cc. de soude N/50

V = volume de sang prélevé

Dosage du soufre non protéique. — On aspire

dans une pipette 4 à 5 cc. du sang oxalaté. On le fait couler goutte à goutte, en mélangeant intimement avec un agitateur, dans un petit verre à pied contenant déjà 5 cc. d'une solution d'acide trichloracétique au 1/5. On laisse en contact quelques minutes et filtre ou centrifuge à grande vitesse. Le liquide clair est prélevé dans un ballon minéralisateur.

On tient compte dans le calcul de la dilution apportée par l'acide trichloracétique.

B. — DOSAGE DU SOUFRE DES ORGANES.

Sauf quelques animaux morts au cours du traitement, les cobayes ont généralement été sacrifiés par choc bulbaire.

On note le poids et le sexe.

Prélèvement des organes. — Les divers organes sont prélevés avec soin et disposés sur des verres de montre numérotés et tarés. Chaque organe est pesé. Chacun est ensuite finement découpé et distribué en prises d'essai aussi homogènes que possible, disposées dans des verres de montre tarés: l'une est destinée au dosage de l'humidité, une seconde au dosage du soufre total, la troisième à celui du soufre non protéique. Les pesées sont effectuées immédiatement pour éviter une dessiccation progressive des prises d'essai.

Humidité. — Déterminée par pesée après dessiccation à 105° pendant 24 heures. Cette détermination permet de rapporter les résultats au poids sec.

Dosage du soufre total. — On fait passer avec soin la prise d'essai (0 gr. 20 à 0 gr. 50) dans le ballon minéralisateur et effectue le dosage selon la technique décrite précédemment, en éliminant les ions PO_4 . Le résultat est rapporté à 1.000 gr. de produit sec.

Dosage du soufre non protéique. — La prise d'essai pesée (environ 3 gr.), additionnée de 1 cc. de toluène, est triturée et broyée au mortier avec 5 gr. de sable sec, lavé et calciné. On ajoute ensuite environ 25 cc. d'eau distillée et 5 cc. d'acide trichloracétique à 20 %. On triture continuellement pendant 5 minutes. Après encore un quart d'heure de repos, la mixture est introduite dans un ballon jaugé de 50 cc. On rince le mortier à plusieurs reprises avec de l'eau distillée et joint les liquides de lavage à la mixture dans le ballon. On complète avec de l'eau distillée jusqu'au trait, bouche et agite. Le mélange est laissé en contact pendant trois quarts d'heure en le retournant de temps en temps. Au bout de ce temps, on filtre sur papier filtre sec. Le filtrat de l'extractum du foie est jaunâtre, celui des reins plus pâle et l'extractum trichloracétique du poumon est incolore.

La prise d'essai est de 35 cc.; mais elle est prélevée en trois fois et on doit concentrer avant de minéraliser. A l'aide d'une pipette, on aspire 15 cc. de filtrat dans un ballon minéralisateur. On évapore avec précaution sur une petite source de chaleur, en s'aidant au besoin, si l'ébullition est trop tumultueuse ou s'accompagne de mousse trop abondante,

d'une ou 2 gouttes d'alcool octylique. Lorsque le volume du liquide dans le ballon est réduit à 5 cc. environ, on ajoute 10 nouveaux cc. de filtrat et évapore de nouveau. On répète encore une fois pour obtenir en tout un prélèvement de 35 cc. de filtrat concentré à 5 à 10 cc. dans le ballon que l'on met à minéraliser.

Le résultat exprimé toujours en grammes de soufre pour 1.000 d'organe sec est calculé en faisant intervenir la dilution correspondant à la prise d'essai de la défécation trichloracétique (1).

Dosage du soufre sur un lot moyen. — Les organes de même nature de 2 ou plusieurs animaux sont prélevés, coupés en menus fragments et mêlés intimement. La prise d'essai effectuée représente une prise d'essai moyenne.

C. — TEMPS QUI S'ÉCOULE ENTRE LA MORT DE L'ANIMAL ET LES DOSAGES DE SOUFRE DANS SES ORGANES

Nous insistons ici sur les difficultés que nous avons rencontrées dans la préparation de ces prises d'essai. Toutes les fois que nous l'avons pu nous avons mis en train les dosages de l'humidité, du soufre total et du soufre non protéique aussitôt après la mort de l'animal. Mais dans certains cas un délai s'est écoulé entre la mort de l'animal en traitement à Allevard et son arrivée au laboratoire à Lyon. Ce délai a été de 24 heures, exceptionnellement de 48 heures. Or, bien que les expériences

(1) Le poids restreint des surrénales ne nous a pas permis d'y doser le soufre non-protéique.

aient eu lieu en hiver des modifications profondes ont pu se produire durant ce délai, notamment en ce qui concerne le soufre non protéique. Aussi, comme il a déjà été dit, nous sommes-nous limité dans ces cas au dosage du soufre total des organes.

*
**

Dans les conditions où nous nous sommes placé, l'hydrogène sulfuré, provenant du traitement et demeuré dissous dans les liquides organiques, ne saurait intervenir que d'une façon minime dans les chiffres de soufre total (dont la masse est considérable par rapport au soufre de l'hydrogène sulfuré) et dans ceux de soufre non protéique (obtenu après défécation trichloracétique).

CHAPITRE IV

Résultats

Par souci de clarté et pour rendre leur lecture plus facile nous avons groupé nos résultats en tableaux.

Nous examinons successivement l'humidité des organes, le rapport du poids frais total des organes au poids du corps de l'animal. De ce rapport on peut aisément déduire le poids frais total des organes.

Le soufre total et le soufre non protéique des divers organes sont ensuite présentés d'après la nature du traitement.

TABLEAU 1

HUMIDITÉ DES ORGANES.

Les chiffres ci-dessous sont des moyennes calculées selon le sexe. Ils sont exprimés en grammes d'eau pour 100 grammes d'organes frais.

	Poumon	Rein	Foie	Surrénale
Moyenne de 12 cobayes femelles.....	78.1	80.3	74	66.3
Moyenne de 9 cobayes mâles	78.3	80.5	73.9	64.7

TABLEAU 2.

POIDS FRAIS TOTAL DES ORGANES RAPPORTÉS AU POIDS
DU COBAYE

Ces rapports expriment en grammes le poids d'organes frais correspondant à 100 grammes de cobaye. Nous les divisons en deux groupes selon le sexe.

Cobayes	Poids	Poumons	Reins	Foie	Surrénales
femelles		Corps	Corps	Corps	Corps
Cob. 28	245	0.57 %	1.00 %	3.77 %	0.073 %
Cob. 29	309	0.70 %	0.89 %	3.95 %	0.072 %
Cob. 23	312	0.86 %	0.91 %	2.88 %	0.070 %
Cob. 13	350	0.76 %	0.83 %	3.44 %	0.097 %
Cob. 11	425	0.88 %	1.17 %	3.82 %	0.091 %
Cob. 24	492	0.63 %	0.85 %	3.00 %	0.096 %
Cob. 14	501	0.64 %	0.87 %	2.99 %	0.090 %
Tém. 1	650	0.63 %	0.91 %	4.62 %	0.079 %
Cob. 15	700	0.56 %	0.91 %	3.26 %	0.102 %
Moy. de 9 cob. femelles ...		0.69 %	0.93 %	3.53 %	0.086 %
Cobayes mâl.					
Tém. 3	264	0.77 %	0.89 %	4.05 %	0.067 %
Cob. 22	329	0.78 %	1.03 %	3.14 %	0.060 %
Cob. 12	342	0.64 %	1.05 %	3.08 %	0.042 %
Tém. 4	395	0.80 %	0.86 %	3.54 %	0.057 %
Cob. 16	423	0.59 %	0.90 %	3.03 %	0.041 %
Tém. 2	425	0.68 %	1.15 %	4.05 %	0.039 %
Moy. de 6 cob. mâles		0.71 %	0.98 %	3.48 %	0.051 %

TABLEAU 3 A

VARIATIONS DU SOUFRE TOTAL ET DU SOUFRE NON-PROTÉIQUE DU SANG ET DES ORGANES
DES COBAYES TRAITÉS OU TÉMOINS

Les chiffres sont exprimés en grammes de S par litre de sang ou par
kilog de tissu sec

Lot	Traitement	Cobaye N°	Sang		Poumon		Rein		Foie		Surrénale
			S.T.	S.N.p.	S.T.	S.N.p.	S.T.	S.N.p.	S.T.	S.N.p.	
Témoin		Tém. 1	1.60	0.16	11.38	3.09	12.45	2.02	11.98	2.23	8.17
		Tém. 2	1.77	0.18	16.91	2.54	13.05	2.09	11.80	2.26	8.61
Demi- traitement	<i>Inhalation</i>	Cob. 11	1.33	—	11.70	1.70	12.00	2.54	9.08	1.92	4.94
		Cob. 12	1.74	0.29	17.80	1.51	13.60	2.53	12.10	1.58	10.70
	<i>Ingestion</i>	Cob. 13	1.32	—	11.80	2.75	7.47	2.24	8.37	1.93	9.20
		Cob. 14	1.93	0.20	10.60	2.19	10.40	2.37	11.20	1.91	7.26
Morts au cours du traitement	<i>Injection</i>	Cob. 15	1.33	0.13	16.70	1.77	9.51	2.18	10.60	1.75	7.68
		Cob. 16	1.64	0.27	13.00	1.83	9.75	2.24	10.20	1.48	9.04
	<i>Inhalation</i>	Cob. 17	—	—	15.30	—	12.70	—	13.80	—	—
		Cob. 18	—	—	18.00	—	12.50	—	12.80	—	—
		Cob. 19	—	—	10.80	—	12.10	—	10.70	—	—
		Cob. 20	—	—	6.10	—	8.70	—	11.30	—	—

TABLEAU 3 B (*suite*)
VARIATIONS DU SOUFRE TOTAL ET DU SOUFRE NON-PROTÉIQUE DU SANG ET DES ORGANES
DES COBAYES TRAITÉS OU TÉMOINS

Les chiffres sont exprimés en grammes de S par litre de sang ou par
kilog de tissu sec

Lot	Traitement	Cobaye N°	Sang		Poumon		Rein		Foie		Surrénale	
			S.T.	S.N.p.	S.T.	S.N.p.	S.T.	S.N.p.	S.T.	S.N.p.	S.T.	S.N.p.
Traitement complet	<i>Inhalation</i>	Cob. 21			10.46		12.24		10.94			
		Cob. 22	1.33	0.13	11.14	1.83	10.64	2.99	12.07	2.36	8.55	
	<i>Ingestion</i>	Cob. 23	1.68	0.09	12.69	1.49	10.12	2.20	8.45	0.85	8.32	
		Cob. 24			10.40	1.72	10.17	2.28	10.88	2.18	8.80	
		Lot moyen	1.73	0.11	10.19	1.81	11.32	2.14	10.90	2.43	6.26	
Témoin	<i>Injection</i>	Cob. 27	1.85		10.97		10.09		12.29		8.92	
		Cob. 28	1.75	0.20	10.36	2.18	11.31	2.78	9.96	0.79	8.47	
		Cob. 29	1.31*	0.09*	12.07	2.12	9.82	1.87	12.87	1.05	8.57	
		Tém. 3	1.38	0.11	10.56	1.70	12.09	1.73	9.89	0.85	11.83	
		Tém. 4	1.24	0.09	7.85	1.58	9.19	1.80	11.86	0.87	10.82	

(*) Sang mixte de cinq cobayes.

CHAPITRE V

Commentaires

Si l'on connaît les manifestations bienfaisantes et les indications (Langénieux [40]) des eaux sulfureuses thermales d'Allevard, par contre, on ignore comment agit ce soufre inhalé ou ingéré. Est-il seulement fixé par les organes ? C'est à cette question que nous avons essayé de donner une réponse. Quels organes le fixeraient ? Un raisonnement peut-être un peu superficiel nous a fait penser que les organes de pénétration (poumons pour les animaux traités par inhalation), ou de transformation (foie), ou d'élimination (rein) devraient être les plus intéressants. Nous y avons joint les surrénales que certains auteurs considèrent comme devant assurer la régulation du soufre du sang et par celui-ci du soufre de l'organisme. Enfin le sang lui-même qui assure une liaison étroite entre les constituants de ces divers organes.

Les chiffres réunis dans les tableaux précédents demandent quelques commentaires que nous allons maintenant exposer.

1° *L'humidité* (voir tableau 1).

En considérant les chiffres moyens, pris sur 21

individus, le rein apparaît comme l'organe le plus riche en eau, puis le poumon, le foie et enfin les surrénales.

Pour un organe donné, l'humidité observe une constance assez remarquable, quels que soit le poids et l'âge de l'individu.

Si l'on compare le taux de l'humidité d'un organe, selon les sexes, on note que le chiffre moyen des mâles est extrêmement voisin du chiffre moyen du même organe chez les femelles, sauf cependant pour les surrénales, où l'humidité est légèrement plus importante chez les femelles. Le fait est probablement en relation avec la répartition du cholestérol que les auteurs disent plus abondant dans les surrénales des femelles (Parhon et Cahane [69]).

2° Poids frais total des organes (voir tableau 2).

Nous avons réuni à titre documentaire les rapports des poids des organes au poids du corps chez un animal donné. On remarquera combien, d'un animal à l'autre, ce rapport peut être différent : les poumons peuvent représenter, par exemple, de 0,57 à 0,88 % du poids du corps, le foie de 2,88 à 4,62. Cette différence ne paraît être en rapport ni avec l'âge, ni avec le sexe (exception faite des surrénales qui sont assez régulièrement plus développées chez les femelles).

3° Le soufre du sang.

En l'absence de toute documentation sur le taux

du soufre du sang chez le cobaye, soufre total et soufre non protéique, nous avons pratiqué comparativement des dosages sur le sang de cobayes témoins appartenant au même lot que les cobayes d'expériences. Les uns ont été effectués avant la mise en train des expériences (témoins 1 et 2), les autres après les expériences (témoins 3 et 4). Les derniers sont des cobayes soumis au même régime alimentaire, aux mêmes conditions climatiques que les cobayes en expérience. Or nous constatons que, qu'il s'agisse du soufre total ou du soufre non protéique, les chiffres obtenus sont assez variables d'un animal à l'autre. Le soufre total varie de 1,24 par litre à 1,77, le soufre non protéique de 0,09 à 0,18. Le rapport soufre non protéique/soufre total s'étale entre 7,3 et 10,2.

Que le soufre total considéré comme un des témoins des matières protéiques du sang présente d'animal à animal une aussi grande variation, nous ne pouvons nous en étonner. Mais le soufre non protéique, c'est-à-dire la « thiémie », lui-même est sujet à des variations plus grandes encore, puisque chez ces animaux, bien que vivant côte à côte et soumis à un même régime, nous le voyons passer du simple au double. Cependant nous ne faisons que confirmer ici les variations observées par les auteurs chez d'autres animaux. Parhon et Cahane [70], opérant sur le sérum désalbuminé, ont trouvé chez le lapin, chez le porc, chez le rat, chez les bovins et chez divers oiseaux, des variations encore plus grandes.

Mais cette variabilité du soufre total et du soufre non protéique dans le sang total du cobaye nous laisse supposer d'ores et déjà que, faute d'un élément de comparaison stable, il sera bien difficile d'apprécier si le sang des animaux traités à Allevard a pu fixer du soufre.

Et, de fait, chez ces derniers, le soufre total est compris entre les deux chiffres extrêmes 1,31 et 1,91, tandis que le soufre non protéique varie entre 0,09 et 0,29, le rapport soufre non-protéique/soufre total passe de 5,4 à 16,7 et ces chiffres sont sans relation avec le mode de traitement (comme ils sont sans rapport avec le sexe de l'animal). Il n'est donc pas possible de dire si les traitements par l'eau sulfureuse d'Allevard conduisent à une augmentation du soufre du sang.

4° *Le soufre des poumons.*

Les poumons sont évidemment l'organe le plus directement exposé au contact de l'hydrogène sulfuré chez des animaux soumis au traitement par inhalation. De plus ces organes constituent une des voies de l'élimination de l'hydrogène sulfuré. Aussi l'étude de leur teneur en soufre intéresse-t-elle également les cobayes soumis aux autres traitements.

Les cobayes témoins présentent malheureusement une teneur en soufre dont la variabilité individuelle est assez décevante, puisque le soufre total s'échelonne de 7,85 à 16,91 par kilogr. de tissu sec. Il est également impossible de donner un chiffre moyen pour le soufre non protéique, puisque nous avons

trouvé de 1 gr. 58 à 3 gr. 09, et, si l'on peut dire que le soufre des poumons est généralement d'autant plus abondant (qu'on envisage soit le soufre total, soit le soufre non protéique), que le soufre du sang (total ou non protéique) est plus élevé, il n'est pas possible de donner sur ce point une relation certaine.

Les cobayes traités donnent des résultats encore plus décevants. Le soufre total de leur poumon varie de 6,10 à 18 gr.; le soufre non protéique de 1,49 à 2,75; le rapport soufre non-protéique/soufre total s'échelonne dans de larges limites, de 8,5 à 23. Il n'est pas possible de trouver une relation entre la teneur des poumons en soufre total ou en soufre non protéique et la répartition des mêmes éléments dans le sang. Et ce qui paraît encore plus étonnant est que les poumons les plus riches en soufre ne sont même pas ceux des cobayes soumis à l'inhalation, même pas ceux qui ont succombé au cours du traitement. Si l'on trouve chez ces derniers, tous traités par inhalation, les poumons les plus riches en soufre, on trouve aussi les poumons les plus pauvres. Et cependant ces animaux sont morts à la suite d'une intoxication par l'hydrogène sulfuré, vraisemblablement par infection pneumonique succédant à l'irritation des alvéoles. La mort a été régulièrement précédée d'une période où l'animal, craintif et souffreteux, présentait une respiration accélérée et stertoreuse.

Quelle conclusion tirer, si ce n'est que l'hydrogène sulfuré bien qu'inhalé en abondance et à une forte

concentration ne se maintient guère au niveau du poumon. Le poumon se comporte non pas comme un organe de fixation, mais comme un organe de passage, au cours de la pénétration ou de l'élimination de l'hydrogène sulfuré (Cl. Bernard [6 bis]).

5° *Le soufre du foie.*

Nous avons précédemment indiqué le rôle que les auteurs prêtent au foie dans le métabolisme du soufre. Rappelons l'opinion de Lœper [52] : « L'action du foie sur le soufre est... d'abord de fixation, ensuite d'oxydation, de combinaison et d'élimination. La fonction *thiopexique* du foie n'a pas été suffisamment affirmée; le foie fixe du soufre et il en fixe beaucoup ». La thiopexie va de pair avec la protéopexie, mais les albumines ne sont pas la seule origine du soufre fixé. Et Lœper croit que le soufre n'est pas seulement emmagasiné mais « travaillé », oxydé ou réduit, avant que d'être éliminé. Cette élimination se fait en partie sous forme de *sulfoconjugués*, permettant l'évacuation des dérivés toxiques naturellement produits par l'organisme ou qui y ont été artificiellement introduits.

A vrai dire nos essais sont peut-être trop peu nombreux pour que nous puissions confirmer à propos du cobaye l'opinion de Lœper sur le rôle du foie dans le métabolisme du soufre.

Un premier point à retenir est que chez le cobaye la proportion de soufre dans le foie n'est pas supérieure à ce qu'elle est dans les poumons, les reins ou les surrénales.

Si maintenant nous comparons les teneurs en soufre total chez les cobayes témoins et chez les cobayes traités, nous notons :

a) Une certaine constance du soufre hépatique, puisque le soufre total au kilogr. de glande sèche est compris chez les cobayes témoins entre 10 et 12 gr. Il est vrai que la marge de variation est bien plus grande chez les cobayes traités puisque les 18 chiffres sont compris entre 8,37 et 13,8.

b) Ces chiffres sont sans rapport avec le mode de traitement. Ils ne paraissent pas non plus être liés ni au sexe, ni au poids (et à l'âge de l'animal), ni au rapport des poids foie/corps. Ils permettent cependant d'affirmer que si du soufre est fixé par le foie au cours du traitement d'Allevard, cette fixation est peu importante et irrégulière.

En ce qui concerne le soufre non protéique les chiffres obtenus sont si déconcertants que nous nous bornons à les communiquer sans commentaire. Il ne saurait être question d'en tirer une conclusion, car le soufre non protéique des témoins varie de 0,85 à 2,26 par kilogr. de tissu sec.

6° *Le soufre des reins.*

Bien que les reins jouent le rôle le plus important dans l'élimination du soufre, peu de recherches ont été effectuées sur la teneur en soufre de cet organe. Lœper dans son ouvrage avec Bory [52] ne consacre que quelques lignes à la question du soufre du rein, insistant seulement sur la diversité des recherches et des analyses qui rend impossible toute conclusion sur le rôle du rein dans le métabolisme du soufre.

D'après nos expériences le *soufre total* des reins des cobayes témoins est compris entre 9,19 et 13,05 par kilogr. de tissu sec et ces chiffres sont en rapport avec le taux du soufre du sang. Chez les cobayes traités, les chiffres sont aussi variables entre 7,47 et 13,6 et sont également en relation avec le soufre sanguin.

Il est curieux de constater que le soufre total rénal est plus élevé chez les cobayes traités par inhalation que chez les cobayes traités par ingestion ou par injection.

Le *soufre non protéique* offre une assez grande stabilité : chez les témoins il se tient de 1,73 à 2,09 et, fait à noter, le soufre non protéique est légèrement supérieur chez les cobayes traités (sauf un cas) et avoisine 2.40. Il semble qu'il soit surtout élevé chez les cobayes traités par inhalation. Le soufre non protéique n'est pas sans rapport avec le soufre non protéique du sang.

Le rapport soufre non protéique/soufre total pour les reins va de 14 à 19 chez les témoins (moyenne 16,5), tandis que chez les traités il va de 18,6 à 30 (moyenne 24,3). Il est permis de penser que ce n'est pas là une simple coïncidence et que le soufre des reins et en particulier le soufre non protéique est en relation étroite avec la fonction d'élimination rénale.

En conclusion, soufre total et soufre non protéique du rein sont en relation avec le soufre total et soufre non protéique du sang. Dans presque tous les cas le rapport soufre non protéique/soufre total

est plus important dans les reins de cobayes traités que dans les reins de cobayes témoins. Le fait est à retenir, de même que l'on doit tenir compte du fait que la surcharge soufrée observée chez les cobayes soumis à l'inhalation correspond vraisemblablement à une élimination ralentie du soufre par les reins.

7° *Le soufre des surrénales.*

Il a tant été dit et écrit par les divers auteurs (Aufrecht et Driesing) et surtout par Lœper et ses collaborateurs que les surrénales étaient un « réservoir de soufre » et notamment de soufre neutre, que nous aurions été heureux d'étudier la question avec détails. Mais les surrénales des cobayes ne se prêtent guère à une telle étude. Encore qu'elles soient d'un volume considérable eu égard au poids de l'animal, les quelques dizaines de centigrammes qu'elles représentent ne permettent même pas un dosage de soufre non protéique. Aussi avons-nous dû limiter notre étude au dosage du soufre total (et à celui de l'humidité).

Il est à noter que chez les cobayes le soufre total n'est pas plus grand dans les surrénales que dans les autres glandes étudiées. Chez les témoins les chiffres s'échelonnent de 8,17 à 11,83 (pour 1.000 sec); chez les traités, de 4,94 à 10,70. C'est dire que les surrénales des animaux traités sont moins riches en soufre que celles des animaux témoins. Nous n'essayons pas d'interpréter. Nous constatons ce fait inattendu qui va, semble-t-il, à l'encontre de la « thiopexie » surrénale.

La conception de la surrénale comme « réservoir de soufre » est assez fragile. D'une part le pourcentage de soufre n'y est pas plus grand que dans d'autres glandes (Lematte. Boinot et Kahane [48]). D'autre part comme l'a déjà remarqué Revol [74] le soufre contenu dans les surrénales représente une quantité bien minime, une fraction de milligramme chez le cobaye, tandis que le soufre des muscles représente plusieurs grammes. Si l'on tient compte que, d'après Lœper lui-même, le soufre des muscles est pour les 9/10 sous une forme non oxydée, comme dans les surrénales, on ne comprend pas bien comment on a pu parler de la fonction thiopexique de la surrénale !

Parmi les arguments utilisés par Lœper pour soutenir sa théorie, celui de la soustraction au sang d'une partie du soufre, lors du passage dans la glande, est à ses yeux capitale. Quand on songe à l'énorme quantité de sang qui traverse la surrénale, on est étonné que la glande surrénale, si elle fixe 1/8 ou 1/3 du soufre circulant, n'en soit pas plus riche !

8° *Le soufre non protéique et le glutathion du cobaye.*

Le soufre non protéique d'un organe peut-il donner une idée de sa teneur en glutathion total ? Nous ne pouvons aborder ici cette question que très superficiellement. Les auteurs ont donné une valeur moyenne du taux du glutathion *total* des organes, valeur qui diffère selon les techniques de dosages utilisées, toutes d'ailleurs plus ou moins sujettes à cau-

tion. Prenons comme terme de comparaison les chiffres de Mlle Régnier [73 *bis*] en exprimant le glutathion en soufre, et mettons-les en parallèle avec nos chiffres de soufre non protéique, tous rapportés à 1 litre ou 1 kilo de tissu *frais*.

	Soufre du glutathion total	Soufre non protéique
Sang	0,07	0,13
Foie	0,29	0,38
Rein	0,20	0,36
Poumon	0,15	0,44

Le soufre du glutathion tient donc, sauf chez le poumon, une assez large place dans le soufre non protéique. Dès lors nous pouvons comparer dans une certaine mesure les variations du glutathion et celles du soufre non protéique chez des cobayes traités par des eaux sulfureuses. Le travail de Mathon nous en donne l'occasion [61 *bis*]. Cet auteur insiste sur les variations individuelles considérables du glutathion dans le sang et les organes du cobaye (et du lapin). La cure à l'eau d'Allevard n'augmente la glutathionémie que d'une manière « minime et discutable » (p. 37), le glutathion du foie que d'une façon inconstante (p. 59) et ses variations sont sujettes à des écarts individuels fréquents et considérables (p. 63). Notons que par contre Mathon trouve une augmentation marquée du glutathion du rein chez le lapin (p. 70) soumis au traitement d'Allevard (notamment chez le lapin traité par inhalations).

En somme, dans la mesure où l'on peut comparer les dosages de glutathion et de soufre non protéique,

nos résultats s'accordent avec ceux de Mathon : chez le cobaye, qui n'est pas un animal de choix pour ces essais, le traitement par l'eau d'Allevard ne paraît pas amener une augmentation du soufre non protéique, soit du sang, soit des organes (exception faite des reins).

III. — RECHERCHES SUR LE METABOLISME DU SOUFRE CHEZ LE COBAYE

Les recherches précédentes avaient pour but essentiel d'étudier la fixation possible du soufre par les organes des cobayes traités par une eau sulfureuse. Si nous croyons pouvoir conclure que le soufre principalement fourni à l'animal sous forme d'hydrogène sulfuré n'est guère fixé (du moins dans les organes étudiés par nous), il faut bien convenir cependant que nos résultats comportent un certain aléa. Cela tient à plusieurs facteurs. Et d'abord la variabilité observée avant tout traitement du taux de soufre d'un organe donné chez les divers individus, ensuite le choix même du produit soufré, l'hydrogène sulfuré, produit gazeux et dont il est difficile de dire (surtout s'il s'agit du traitement par inhalation) quelle quantité a été absorbée par l'animal.

Il nous a semblé que nous pouvions envisager la question sous un autre aspect. Au lieu de doser le soufre des organes et d'établir une comparaison difficile entre les cobayes témoins et les cobayes traités, nous avons songé à comparer le soufre ingéré et le soufre éliminé, chez un *même animal*. Il suffisait de soumettre cet animal à un régime dans lequel le soufre était au préalable exactement déterminé

et d'étudier chez cet individu normal l'élimination du soufre.

Ensuite, ces données étant acquises, et ces conditions maintenues, l'animal recevait une quantité déterminée d'un corps soufré *défini* et dont on étudiait l'élimination.

C'est ce que nous avons fait en utilisant comme animal le cobaye, et comme corps soufré, le sulfate de soude et l'hyposulfite de soude.

CHAPITRE I

L'élimination du Soufre chez le Cobaye étudiée par la Méthode des « Ingesta-Excreta »

A. — PRINCIPE.

On nourrit l'animal d'un régime dont la teneur en soufre a été exactement dosée. On note le poids de nourriture consommée en 24 heures. On note également le volume d'urine et le poids de fèces recueillies dans le même temps. Le soufre de l'urine et le soufre des fèces sont déterminés. On calcule alors le soufre ingéré et le soufre éliminé. La différence entre ces deux chiffres donne une valeur correspondant à peu près au soufre assimilé par l'animal. On tient compte des changements intervenus dans le poids des cobayes au cours de l'expérience.

B. — PROTOCOLE DE L'EXPERIMENTATION.

1° *Matériel.* — On utilise un vaste entonnoir de verre de 28 cm. de diamètre. L'animal repose sur une toile métallique, un tampon de gaze a été placé

au fond de l'entonnoir pour empêcher les déchets et les fèces d'être entraînés avec l'urine, que l'on recueille dans une éprouvette. Chaque jour le cobaye est pesé.

2° *Choix du régime et dosage du soufre des aliments.* — Des essais préliminaires ont été effectués pour trouver un régime simple qui plaise à l'animal et lui permette de prendre du poids. Aussi avons nous dû rejeter l'usage des pommes de terre que l'animal ne mange que difficilement, et l'usage de choux ou autres Crucifères trop riches en soufre. Nous avons retenu par contre les grains d'avoine, la carotte, l'herbe fraîche, la luzerne.

Un régime mixte, composé d'avoine et de carottes avec ou sans herbe fraîche, nous a paru convenir et apporter suffisamment d'eau à l'animal.

On note le poids de chacun des constituants du régime introduits chaque jour dans l'entonnoir. Après 24 heures on recueille ce qui reste, on le trie soigneusement et le pèse. La teneur en soufre de chaque constituant a été préalablement dosée (les résultats sont donnés dans le tableau 4). L'apport total de soufre alimentaire est ainsi connu.

Ce n'est qu'après que l'animal avait vécu plusieurs jours dans les conditions précisées ci-dessus, ainsi que le recommande Durand [24 bis], que nous avons commencé à comparer le soufre ingéré et le soufre éliminé.

3° *Prélèvement de l'urine et des fèces et dosage du soufre.* — L'urine des cobayes est trouble, laiteuse à l'état normal. Pour 100 grammes de cobaye, la

valeur moyenne de cette excrétion est de 8 cc. et le résidu sec s'élève à environ 0,529 gr. [19].

On note le volume émis en 24 heures. On rend l'urine homogène et l'on en prélève 1 cc. où l'on dose le soufre (avec élimination des phosphates).

Les fèces sont recueillies sur la toile métallique et soigneusement débarrassées de tout déchet alimentaire. On note leur poids frais. On les écrase et les triture dans un mortier pour obtenir une masse homogène sur laquelle on effectue deux prises d'essai, l'une destinée à la détermination de l'humidité, l'autre au dosage du soufre (minéralisation et élimination des phosphates).

C. — RÉSULTATS

Tableau 4

Teneur en soufre de quelques aliments

Aliments	Pourcentage de matière sèche (moyenne de 2 ou 3 essais)	Soufre % de matière sèche (moyenne de 2 ou 3 essais)
Pommes de terre	26,55	0,166
Grains d'avoine	87,5	0,215
Carottes	9,13	0,161
Herbe fraîche (<i>Lolium</i>)	24,75	0,377
Luzerne	23,63	0,410

TABLEAU 5

L'ÉLIMINATION DU SOUFRE CHEZ LE COBAYE SOUMIS A UN RÉGIME DONNÉ

Date	Poids du cobaye (N° 31) en gr.	Aliments consommés en 24 heures		Elimination en 24 heures								S absorbé ou S excrété par d'autres voies (en gr.)
				Urine				Fèces				
				Vo- lume (en cc.)	S.T. (en gr.)	S % (en gr.)	S ex- crété S in- géré (%)	Quan- tité (sec) (en gr.)	S.T. (en gr.)	S % en poids sec (en gr.)	S ex- crété S in- géré (%)	
1-2/IV	471	Avoine 28. Carottes 117	0,07	79	0,007	0,094	11	8,49	0,03	0,348	42	0,033
4-5/IV	478	Avoine 28. Carottes 73.	0,063	45	0,004	0,094	7	8,81	0,029	0,331	46	0,030
7-8/IV	484	Avoine 26. Carottes 98.	0,063	52	0,009	0,167	14	6,15	0,029	0,466	45	0,026
11-12/IV	498	Avoine 26. Carottes 58. Herbe 53.	0,107	55	0,034	0,614	32	11,20	0,053	0,469	49	0,020
12-13/IV	514	Avoine 23. Carottes 54. Herbe 41.	0,089	52	0,022	0,428	25	9,08	0,038	0,421	43	0,029
13-14/IV	520	Avoine 26. Carottes 58. Herbe 48.	0,102	41	0,025	0,633	25	11,00	0,042	0,381	41	0,035

D. — COMMENTAIRES

1° *Poids du cobaye.* — Le cobaye augmente normalement de poids (50 grammes en deux semaines).

2° *Apport de soufre alimentaire.* — Au cours de la première semaine l'animal n'a reçu que de l'avoine et de la carotte. Si les quantités de chaque aliment ingéré ne sont pas identiques, elles sont assez voisines pour que l'apport soufré soit comparable (65 milligrammes). La semaine suivante l'animal à reçu en outre de l'herbe fraîche. Le soufre ingéré augmente (100 milligrammes). Le détail des aliments consommés montre que l'apport de soufre alimentaire est à peu près constant pour un même régime et qu'il ne varie qu'avec les modifications qualitatives apportées à ce régime.

3° *Excrétion du soufre par l'urine.* — Si l'on excepte le premier essai, les volumes d'urine émis chaque jour sont comparables.

Le soufre total urinaire excrété pendant 24 heures pour les trois premiers essais est en moyenne de 6,7 milligrammes. La moyenne des trois derniers essais est beaucoup plus élevée, presque quatre fois plus (27 milligrammes). Elle correspond à une absorption plus grande de soufre.

Comme les volumes d'urine sont comparables, cette augmentation de soufre est exclusivement due à *l'élévation de la concentration* du soufre de l'urine. La moyenne de concentration pour les trois premiers essais est de 0 gr. 12 par litre, celle des trois derniers

essais de 0 gr. 56 par litre, c'est-à-dire quatre à cinq fois plus forte.

4° *Excrétion du soufre par les fèces.* — La quantité de fèces augmente notablement au cours de la deuxième semaine. Le soufre total éliminé par les fèces augmente corrélativement. Mais la concentration du soufre dans les fèces reste identique, si bien que l'on peut conclure que l'augmentation de l'élimination du soufre par les fèces est seulement en relation avec l'augmentation du poids des fèces.

5° *Répartition du soufre éliminé.* — Cette répartition est indiquée dans le tableau 5. On y voit que 7 à 32 % du soufre alimentaire sont éliminés par voie rénale. Le rapport soufre urinaire/soufre ingéré est donc extrêmement variable; cependant la proportion de soufre éliminée par l'urine dans la seconde semaine est 2 à 3 fois supérieure à celle de la première semaine (ce rapport passe de 11 à 27).

Au contraire le rapport soufre des fèces/soufre ingéré est à peu près constant, et compris entre 41 et 49 %.

La différence entre le soufre éliminé (urine et fèces) et le soufre ingéré est à peu près constante en valeur absolue. Et, somme toute, le bilan soufré se solde par un excédent quotidien de 20 à 35 milligrammes de soufre. Tout cet excédent demeure-t-il dans l'organisme ? Nous ne saurions le soutenir. Il n'est pas possible en effet qu'un cobaye puisse assimiler chaque jour quelques 20 à 35 milligrammes de soufre.

Il est intéressant de noter que la moyenne de l'excédent ne devient pas plus importante avec un apport alimentaire plus élevé. Le soufre absorbé en supplément la seconde semaine est éliminé par l'urine dans la proportion de 50 à 60 % et par les fèces dans la proportion de 40 à 50 %, c'est-à-dire que le soufre additionnel est *intégralement* éliminé par l'animal.

Ces faits nous amènent à penser que, au delà d'une certaine limite l'animal ne peut plus fixer de soufre, même si l'alimentation lui en fournit un gros excès; c'est là une conclusion à retenir.

CHAPITRE II

Etude de la Destinée du Soufre administré sous forme de corps inorganiques soufrés au Cobaye soumis à un régime fixe

A. — PRINCIPE

Les cobayes sont alimentés par un régime invariable en qualité et en quantité. Avant tout traitement, on commence par déterminer le soufre de l'urine et des fèces pendant plusieurs jours pour connaître exactement l'élimination du soufre à l'état normal. Ensuite on fait ingérer aux cobayes des doses connues soit d'hyposulfite, soit de sulfate de sodium. Le soufre total et le soufre des sulfates urinaires ainsi que le soufre total des matières fécales sont dosés les jours qui suivent le traitement.

B. — PROTOCOLE DES EXPÉRIENCES

1° *Matériel.* — Les cobayes sont installés dans une petite cage métallique au-dessous de laquelle ont été disposées une toile métallique et une gaze pour arrêter fèces et débris, et un très grand entonnoir de verre aboutissant à une éprouvette pour recevoir l'urine.

2° *Alimentation des cobayes.* — Pour simplifier, nous n'avons donné aux cobayes que de la luzerne fraîche. Nous avons noté, au cours d'observations portant sur plusieurs jours, qu'un cobaye de poids donné consommait quotidiennement à peu près 100 gr. de plante fraîche. Aussi avons-nous fourni chaque jour à chaque animal cette quantité fixe de plante cueillie toujours dans les mêmes conditions, afin que son hydratation soit à peu près constante. On a tenu compte des résidus alimentaires demeurés sur la gaze : en moyenne 3 gr. 60 (en poids sec) dans le cas des gros cobayes (destinés au traitement par l'hypo-sulfite sodique) et 4 gr. 50 pour les cobayes plus petits (destinés au traitement par le sulfate sodique). On peut de cette manière, connaissant l'humidité de la luzerne et sa teneur en soufre (voir le tableau 4), apprécier assez exactement l'apport soufré alimentaire.

Le poids des cobayes est noté chaque jour au cours de l'expérience.

3° *Soufre inorganique administré au cobaye.* — On prépare 2 solutions :

Solution A : $\text{S}^2\text{O}^3\text{Na}^2$, 5 H^2O à 9,675 gr. %.

Solution B : SO^4Na^2 , 10 H^2O à 25,125 gr. %.

4 cc. de chaque solution correspondent à 0,10 gr. de soufre.

La solution d'hyposulfite sodique est inodore. Sa saveur d'abord fraîche devient rapidement amère et désagréable, alcaline et un peu sulfureuse. La solution de sulfate sodique est inodore, mais sa saveur est fortement saline. Ces deux solutions, assez con-

centrées, étaient mal acceptées par les animaux. Aussi leur administration demandait-elle beaucoup de patience et devait-elle être conduite avec lenteur ; c'est pour cette raison que les doses ont été données par fractions.

L'expérience a débuté le 27 mai 1938 et a porté successivement sur les cobayes n° 33 (mâle) et 34 (femelle), 31 (mâle) et 36 (femelle). Après avoir établi le taux normal des excrétions soufrées avant tout traitement, nous avons fait ingérer aux cobayes les volumes suivants des solutions :

1 ^{er} Juin	}	Cob. 33 : Solution A	{	2 cc. à 11 h.
		Cob. 34 : Solution B		1 cc. à 21 h.

Soit au total 3 cc. correspondant à 0,075 gr. de soufre.

17 Juin	Cob. 31 :	Solution A	{	3 cc. à 11 h.
				2 cc. à 15 h.
				Cob. 36 : Solution B

Soit au total 6 cc. correspondant à 0,15 gr. de soufre.

20 Juin	Cob. 31 :	Solution A	{	3 cc. à 11 h.
				3 cc. à 15 h.
				Cob. 36 : Solution B

Soit au total 8 cc. correspondant à 0,20 gr. de soufre.

Nous avons effectué le dosage du soufre total et du soufre des sulfates urinaires et du soufre total fécal le jour et le lendemain du traitement.

4° *Technique des dosages.* — Nous avons indiqué précédemment les techniques utilisées pour doser le soufre total de l'urine et des fèces. Pour le dosage des sulfates de l'urine, nous avons employé le procédé de Revol et Trouillas [78] en opérant sur 5 cc. d'urine après acidification par l'acide chlorhydrique.

TABLEAU 6

DESTINÉE DU SOUFRE INGÉRÉ SOUS FORME DE $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ CHEZ LES COBAYES SOUMIS A UN RÉGIME FIXE

Cobaye	Poids de cobaye	Date et Traitement	URINE					FÈCES		
			Volume en cc.	S. excrété pendant 24 heures		S. concentration		Poids sec en gr.	S.T.	S % de poids sec
				S.T.	S.SO ⁴	S.T. ‰	S.SO ⁴ ‰			
33 ♂	415 gr.	27-28 V	32	0.028		0.860		7.50	0.032	0.430
»	415 gr.	28-29 V	29	0.029		0.986		7.33	0.033	0.453
»	419 gr.	29-30 V	37	0.030		0.807		6.92	0.031	0.449
»	421 gr.	30-31 V	32	0.030		0.930		7.23	0.034	0.466
»	421 gr.	1-2 VI administré 0 gr. 075 de S.	24	0.073	0.048	3.035	66%	8.03	0.054	0.678
»	416 gr.	2-3 VI	31	0.029	0.021	0.936	74%	7.98	0.034	0.422
31 ♂	434 gr.	17-18 VI administré 0 gr. 150 de S	32	0.147	0.104	4.595	71%	8.51	0.046	0.537
»	432 gr.	18-19 VI	27	0.045	0.036	1.667	80%	7.80	0.036	0.467
»	437 gr.	20-21 VI administré 0 gr. 200 de S	34	0.179	0.122	5.270	68%	8.47	0.062	0.733
»	438 gr.	21-22 VI	26	0.047	0.039	1.814	83%	6.79	0.038	0.562

TABLEAU 7.
DESTINÉE DU SOUFRE INGÉRÉ SOUS FORME DE Na_2SO_4 CHEZ LES COBAYES SOUMIS A UN RÉGIME FIXE

Cobaye	Poids de cobaye	Date et Traitement	URINE					FÈCES		
			Volume en cc.	S. excrété pendant 24 heures		S. concentration		Poids sec en gr.	S.T.	S % de poids sec
				S.T.	S. SO_4	S.T. ‰	S. SO_4 ‰			
34♀	300 gr.	27-28 V.....	26	0,027		1,036		6,35	0,030	0,468
»	302 gr.	28-29 V.....	28	0,030		1,075		7,21	0,027	0,371
»	302 gr.	29-30 V.....	35	—		—		6,81	0,030	0,439
»	305 gr.	30-31 V.....	33	0,031		0,924		6,37	0,029	0,461
»	302 gr.	1-2 VI administré 0 gr. 075 de S.	30	0,068	0,060	2,259	2,012	7,88	0,064	0,821
»	310 gr.	2-3 VI.....	25	0,029	0,023	1,160	0,931	6,34	0,026	0,410
36♀	300 gr.	17-18 VI administré 0 gr. 150 de S.....	35	0,140	0,122	4,010	3,489	7,15	0,062	0,862
»	297 gr.	18-19 VI.....	20	0,032	0,027	1,590	1,329	8,45	0,037	0,442
»	307 gr.	20-21 VI administré 0 gr. 200 de S.....	34	0,165	0,138	4,867	4,053	6,71	0,062	0,922
»	308 gr.	21-22 VI.....	27	0,055	0,048	2,054	1,774	7,15	0,037	0,516

TABLEAU 8
RÉCUPÉRATION ET DESTINÉE DU SOUFRE ADMINISTRÉ

Cobaye	Date	Soufre administré	Soufre récupéré			Pourcentage de : S. récupéré		
			par urine	par fèces	Total	S. administré	Urinaire	Fécal
Cob. 33	1-2 Juin	Na ₂ S ₂ O ₃	0 gr.075 de S	0.044	0.022	0,068	60%	30%
Cob. 33	2-3 Juin		0	0,002	0		2%	
Cob. 31	17-18 Juin		0 gr.150 de S	0.118	0.014	0.152	79%	10%
Cob. 31	18-19 Juin		0.016	0.004	10%		3%	
Cob. 31	20-21 Juin		0 gr.200 de S	0.150	0.030	0.204	75%	15%
Cob. 31	21-22 juin		0.018	0.006	9%		3%	
Cob. 34	1-2 juin	Na ₂ SO ₄	0gr. 075 de S	0.039	0.035	0.074	52%	47%
Cab. 34	2-3 juin		0	0	0		0	
Cob. 36	17-18 juin		0gr. 150 de S	0.111	0.033	0.155	74%	22%
Cob. 36	18-19 juin		0.003	0.008	2%		5%	
Cob. 36	20-21 juin		0gr. 200 de S	0.136	0.033	0.203	68%	16%
Cob. 36	21-22 juin		0.026	0.008	13%		4%	

D. — COMMENTAIRES

1° *Observations générales*

a) Doses de soufre inorganique données au cobaye. Les doses minima mortelles par injection intraveineuse de sulfate sodique ont été étudiées par Da Val [90] chez le lapin. Aux doses de 9,102 gr. par kilo d'animal le sulfate de soude amènerait des troubles dans l'équilibre chimique de tous les tissus, mais en particulier du système nerveux central.

Nous avons donné aux cobayes au maximum 2,51 gr. par kilo en une fois et 6,70 gr. par kilo par jour de sulfate de soude. C'est dire que nous ne dépassons pas les doses considérées comme mortelles par Da Val chez le lapin. En tout cas aucun malaise n'a été observé chez nos cobayes en traitement.

D'ailleurs au cours des expériences, si les cobayes n'ont pas pris de poids, ils n'en ont pas perdu. Le fait va à l'encontre d'une observation d'Arnoljevitch [4] qui a noté que le poids d'un pigeon, recevant quotidiennement par voie buccale 1 à 2 gr. d'hypo-sulfite de soude, diminuait nettement.

b) Consistance des fèces. Tous les ouvrages classiques s'accordent sur la difficile absorption des ions sulfate par la muqueuse intestinale de l'homme, la solution concentrée de ces sulfates attire et retient de l'eau. Le passage des résidus du bol alimentaire est accéléré et les fèces deviennent molles et même liquides. 15 à 30 gr. de sulfate de soude déterminent des selles liquides abondantes chez l'homme. Zunz

[93] rappelle que « l'action des purgatifs salins dépend non seulement de la quantité ingérée, mais aussi de la concentration de la solution employée ». A cet égard une solution de 10 à 25 % de sulfate de soude est considérée comme devant libérer beaucoup d'eau et tendre à ramener sa concentration à 3 % ; la majeure partie de ce liquide exsudé est ensuite éliminée par l'intestin sous forme de selles diarrhéiques. Il y a bien longtemps que Millon [43] a montré que le sulfate de soude, donné à petites doses, s'élimine par les urines tandis qu'à fortes doses, il passe entièrement dans les fèces.

L'hyposulfite de soude se transforme, du moins en partie, si ce n'est complètement, en sulfate de soude [92] dans l'économie. Il aurait donc, outre ses propriétés diurétiques, une action semblable à celle du sulfate de soude. 1 à 3 gr. de ce sel est considéré comme laxatif et 5 à 15 gr. comme purgatif [44].

Après ces données relatives à l'homme, revenons à nos essais sur les cobayes. Nous avons déjà indiqué plus haut qu'une dose de sulfate de soude de 2,51 gr. par kilo de cobaye, à la concentration de 25 %, a été administrée, ce qui correspondrait à peu près à 5 fois la dose purgative pour un homme. Cependant les fèces de ces animaux demeuraient d'une consistance demi solide, *sans aucune différence avec des fèces normales*. La même observation a pu être notée chez les cobayes recevant une dose d'hyposulfite beaucoup plus forte que celle, toutes proportions gardées, tolérée par l'homme.

En conclusion, le sulfate de soude, pas plus que

l'hyposulfite ne se comporte comme un purgatif pour le cobaye.

2° *Excrétion soufrée urinaire* (Tableaux 6 et 7)

a) Soufre total urinaire et sa concentration. — Avant le traitement, alors que l'apport soufré alimentaire reste fixe, l'excrétion quotidienne du soufre urinaire et la concentration du soufre par litre d'urine sont toujours comparables. En moyenne, les cobayes éliminent par voie urinaire 29 mmgr. de soufre par jour.

En cours de traitement, le soufre total de l'urine s'élève avec le soufre ingéré sous forme d'hyposulfite ou de sulfate. L'augmentation de l'élimination soufrée urinaire des 24 heures qui suivent le traitement correspond non pas à une augmentation du volume d'urine, mais de la concentration qui devient respectivement 3, 5, 6 et 2, 4, 5 fois plus importante que la concentration initiale.

Le lendemain du traitement, le soufre total urinaire et sa concentration tombent brusquement. Leur retour à la normale, rapide au premier essai, l'est aussi avec les deux autres où la dose de soufre inorganique ingéré est cependant beaucoup plus forte. Deux jours après le traitement, il n'existe vraisemblablement plus de soufre excédentaire dans l'urine.

b) Sulfates urinaires, leur concentration. — Nous regrettons de ne pas connaître le taux des sulfates de l'urine avant le traitement. Mais les chiffres du jour et du lendemain du traitement sont significatifs.

Dans les 24 heures qui suivent l'ingestion des sels, l'élimination des sulfates est très importante ; elle diminue nettement le lendemain.

soufre des sulfates

Le rapport $\frac{\text{soufre des sulfates}}{\text{soufre total}}$ sera étudié plus loin.

3° Excrétion soufrée fécale

Avant le traitement l'excrétion quotidienne de soufre par les fèces demeure aussi constante que celle de l'urine. De même reste stable le pourcentage de soufre des fèces. La moyenne du soufre total des fèces est de 32 mmgr. par jour (Lot destiné au traitement par l'hyposulfite) et de 29 mmgr. seulement (Lot destiné au traitement par le sulfate de sodium).

Après ingestion d'hyposulfite ou de sulfate, l'augmentation, tant du poids de fèces que de la concentration du soufre dans les fèces, est relativement faible. Il en résulte que le soufre total des fèces ne fait guère, au maximum, que doubler ; cette augmentation du soufre fécal n'est pas d'ailleurs en étroite proportionnalité avec la quantité de soufre ingéré.

Il semble que le soufre ingéré sous forme d'hyposulfite ou de sulfate ne s'élimine que peu par voie intestinale. Tout se passe comme si l'augmentation du soufre des fèces n'était due qu'à l'entraînement mécanique par les résidus alimentaires d'une petite partie du soufre des sels.

Comme la plus grande partie du soufre administré

est éliminée par l'urine dans les premières 24 heures, dès le second jour le soufre total des fèces revient à la normale.

4° Analogies et différences entre le sort du soufre ingéré sous forme d'hyposulfite ou de sulfate

a) Récupération complète du soufre administré sous les deux formes. — Nous avons résumé dans le tableau 8 la répartition du soufre éliminé à la suite de l'ingestion des sels. On trouvera dans ce tableau, en face de la quantité de soufre administré, soit sous forme d'hyposulfite de soude, soit de sulfate de soude, la quantité de soufre *récupéré* ⁽¹⁾ soit le jour même, soit le lendemain, par l'urine ou les fèces, et la proportion du soufre des sels récupérée.

Pour des quantités de sels correspondant à 75, 150 et 200 mmgr. de soufre administré, les cobayes ont éliminé 68, 152 et 204 mmgr. de soufre pour l'hyposulfite et 74, 155 et 203 mmgr. de soufre pour le sulfate. Ces chiffres prouvent que l'élimination du soufre des deux sels ingérés, par l'urine et les fèces, est complète en 48 heures.

Il est curieux de remarquer que tandis que le soufre de la plus petite dose n'est pas exactement récupéré, par contre le déficit se transforme en léger excédent pour les doses plus élevées. Sans vouloir épiloguer sur un excédent de quelques mmgr. correspondant peut-être aux marges d'erreurs de dosage, on peut

(1) C'est-à-dire le soufre total éliminé diminué du soufre normalement excrété et d'origine alimentaire.

cependant supposer que le passage du bol alimentaire est accéléré par les sels et qu'au cours de ce processus une légère perte de soufre alimentaire, normalement absorbé, puisse se produire.

b) Répartition qualitative du soufre récupéré. — Bien que les différentes quantités de sels ingérés aient été entièrement éliminées dans un même court délai, leur répartition donne lieu à quelques observations.

Comparons l'excrétion globale du premier jour et celle du deuxième. 89 ou 90 % du soufre de l'hyposulfite sont éliminés le premier jour, le reste est éliminé le second. Il n'y a pas de rapport étroit entre la dose de soufre ingéré et la quantité de soufre éliminé le second jour.

Les proportions de sulfate de soude éliminées le premier jour sont également élevées. Mais elles diminuent à mesure que la dose augmente, passant de 99 à 96 et 84 % pour 75, 150, 200 mmgr. de soufre ingéré. L'élimination se poursuit le lendemain avec respectivement 7 et 17 % et on peut dire que 48 heures après l'ingestion tout le sulfate de soude est éliminé.

En second lieu, comparons le soufre éliminé par l'urine et le soufre éliminé par les fèces. Dans le cas de l'hyposulfite 60 à 89 % du soufre passent par l'urine et 13 à 32 % sont évacués par les fèces. Pour le sulfate de soude l'urine entraîne de 52 à 81 % du soufre du sel, les fèces de 20 à 47 %. La muqueuse intestinale du cobaye peut donc résorber jusqu'à 80 % du soufre de sels tels que le sulfate et l'hyposulfite, administrés en solution concentrée ! Ce fait

va à l'encontre de l'opinion admise pour les animaux supérieurs que les ions SO^4 sont très difficilement résorbés. Tandis que l'action purgative du sulfate de soude dépend chez l'homme de la qualité ingérée, au contraire chez le cobaye plus forte est la dose ingérée, plus élevée est la proportion de soufre éliminée par les urines, plus réduite est celle que renferment les fèces.

Notons enfin que pour une même quantité de soufre médicamenteux ingérée, le soufre de l'hyposulfite se retrouve plus abondant dans les urines et moins abondant dans les fèces que le soufre du sulfate de soude : la résorption intestinale de l'hyposulfite est donc plus facile que celle du sulfate.

soufre SO^4

c) Différence du rapport ——— urinaire suivant
soufre total

les deux sels ingérés. (Voir tableaux 6 et 7).

(i) Elimination des premières 24 heures. — Dans le cas du traitement par l'hyposulfite, 66, 71 et 68 % du soufre sont éliminés à l'état de sulfate, dans le cas du sulfate de soude on note 88, 87 et 84 %. Ces chiffres comparables dans une même série sont en quelque sorte indépendants des doses ingérées, autre-

soufre SO^4

ment dit le rapport ——— urinaire est particulier
soufre total

à la nature du sel.

Il est à remarquer qu'une partie de l'hyposulfite est éliminée en nature, puisque le soufre des sulfates

est moins élevé (68 % en moyenne du soufre total) que dans le cas du sulfate de sodium (86 %). Nous sommes en accord avec cette observation de Zunz [92] « de petites doses d'hyposulfite sodique (5 gr. chez l'homme, 2 gr. chez le chien) sont complètement transformées en sulfate. De plus fortes quantités sont en partie éliminées en nature ».

(ii) Le lendemain de l'ingestion le rapport du soufre SO^4 au soufre total du *lot traité par l'hyposulfite* est de 74, 80 et 83 %. Ces chiffres sont non seulement supérieurs aux chiffres enregistrés la veille mais encore ce rapport augmente avec les quantités de soufre ingéré. On peut supposer que, si dans les premières 24 heures l'hyposulfite s'élimine en partie en nature (et le rapport du soufre SO^4 au soufre total est peu élevé), par la suite des petites quantités d'hyposulfite retenues dans l'économie sont oxydées et ensuite éliminées à l'état de sulfate (le rapport du soufre SO^4 au soufre total augmente). Plus grande est la quantité ingérée, plus grande est la quantité d'hyposulfite demeurant non oxydée, et plus le sulfate libéré le deuxième jour sera important.

Pour ce qui est du *lot traité par le sulfate de soude*, le même rapport est décalé sur le rapport du premier jour (80, 84 et 87 % au lieu de 88, 87 et 84 %). C'est que le soufre introduit s'élimine sous la forme même dans laquelle il a été ingéré. Le décalage des rapports du deuxième au premier jour correspond à la diminution de masse du sulfate médicamenteux à éliminer par rapport au soufre normal de l'urine.

Et cela est si vrai que, considérés les uns vis à vis des
soufre SO^4
autres, ces rapports ————— du second jour aug-
soufre total
mentent avec les doses de sulfate de soude ingérées
la veille.

CONCLUSIONS

1° *Nous donnons une courte vue d'ensemble sur le métabolisme normal du soufre chez l'animal.* Bien que constituant des protides, et à ce titre capable de jouer un rôle primordial, le soufre est encore mal connu en biologie animale. Les données analytiques sont encore imprécises, tant à cause de l'insuffisance des techniques de dosages, que de l'extrême variabilité de la teneur en soufre des divers organes ou tissus. Aussi la biochimie du soufre est-elle encore fragmentaire.

2° Nous avons utilisé pour le dosage du soufre organique la technique éprouvée de Revol et Ferrand et nous en précisons certains points en l'appliquant à nos essais.

3° *Nous avons soumis une série de cobayes à divers traitements par une eau thermale sulfhydrique, l'eau d'Allevard, et en particulier à l'inhalation prolongée d'hydrogène sulfuré dégagé en pulvérisant cette eau. Et nous étudions comparativement, chez des cobayes témoins et chez ces cobayes traités, la distribution du soufre total et du soufre non protéique dans le sang et dans divers organes.*

Mais le cobaye ne s'est pas révélé comme un animal

de choix pour la réalisation de telles expériences. Si des variations strictement individuelles du soufre du sang et des organes ont été déjà signalées chez d'autres animaux, elles ne l'avaient pas encore été chez le cobaye où les chiffres avouent des variations considérables, même chez des cobayes témoins.

Aussi, l'interprétation des chiffres obtenus chez les animaux traités, est-elle la plupart du temps délicate en raison de ce que ces chiffres demeurent compris entre les deux extrêmes des témoins ou les débordent largement.

Cependant certaines données se dégagent de notre travail :

a) Nous apportons des précisions sur le pourcentage du soufre total et du soufre non protéique du sang et des organes d'une série de cobayes. Le soufre total du sang oscille autour de 1 gr. 50 pour 1000 et le soufre non protéique entre 0,10 et 0,20. La proportion de soufre dans les divers organes étudiés dépasse généralement 10 grammes par kilo de tissu sec. Mais les chiffres sont, pour un même organe, trop disparates pour qu'on puisse dire que tel organe est toujours plus riche que les autres. Par contre il nous apparaît que, parmi tous, les surrénales offrent le pourcentage le plus réduit.

b) Le traitement auquel nous avons soumis les cobayes ne permet pas de conclure à une fixation du soufre dans le sang ou les organes étudiés ; ni les surrénales, ni le foie ne paraissent fixer de soufre. Ces résultats vont à l'encontre de la notion de « thiopexie ». Aussi pensons-nous, avec Lematte, que le

« soufre ne présente pas une spécificité organographique ».

c) Notons cependant que le rein se comporte, quant à sa teneur en soufre, d'une façon particulière. Le soufre total et le soufre non protéique y sont relativement stables. D'autre part le soufre non protéique des organes des cobayes traités est nettement plus élevé que le soufre non protéique des organes des cobayes témoins et se tient en relation avec le soufre non protéique du sang.

Au total, le soufre de l'hydrogène sulfuré ne subit pratiquement pas de fixation dans l'organisme, en particulier au niveau du poumon qui est simplement traversé à l'entrée et à la sortie. Une faible partie peut être transformée et oxydée dans l'organisme et peut, avant d'être éliminée, aller augmenter le soufre non protéique du rein.

4° *Nous précisons l'élimination du soufre alimentaire chez le cobaye en comparant le soufre ingéré et le soufre éliminé, puis une fois acquise la notion de fixité du soufre réellement assimilé pour un régime connu, nous étudions l'élimination du soufre, donné à doses connues et croissantes sous forme de sels minéraux (sulfate de sodium, hyposulfite de sodium).*

A. — Dans les conditions où nous avons opéré, le *soufre alimentaire* est éliminé surtout par les fèces. Si l'apport soufré alimentaire vient à augmenter, le chiffre de soufre éliminé s'élève, surtout le soufre urinaire. Cette augmentation se traduit par l'élévation de la concentration du soufre dans l'urine (dont le volume quotidien reste constant) et l'augmentation

du poids des fèces (dont la concentration en soufre demeure à peu près fixe). Tandis que le rapport du soufre des fèces au soufre ingéré demeure constant (autour de 44,5 %), le rapport du soufre de l'urine au soufre ingéré varie avec l'importance du soufre alimentaire (ce rapport passe de 11 à 27 % dans nos expériences).

La différence entre le soufre ingéré et le soufre éliminé par voie rénale ou rectale est indépendante de la quantité de soufre ingéré. Tout se passe comme si le soufre ingéré en supplément au régime normal était entièrement éliminé. Au delà d'une certaine limite l'animal semble ne plus pouvoir fixer de soufre.

B. — Nous avons étudié ensuite *l'élimination du sulfate de sodium et de l'hyposulfite de sodium* donnés à doses croissantes et élevées à des cobayes soumis à un régime fixe.

a) Ni le sulfate de sodium, ni l'hyposulfite de sodium ne se comportent chez le cobaye comme des purgatifs. Peu de soufre est éliminé par les fèces, surtout dans le cas de l'hyposulfite. Le rapport du soufre fécal au soufre ingéré diminue avec la dose.

b) A l'encontre de ce qui se passe chez les animaux supérieurs, la plus grande partie du soufre de ces sels se retrouve dans l'urine. Le rapport du soufre urinaire au soufre ingéré augmente avec la dose.

Dans les 24 heures qui suivent l'absorption nous avons noté que l'hyposulfite de sodium se retrouve dans l'urine, partie à l'état de sulfate, partie en nature,

sans qu'augmente la diurèse. Le sulfate de sodium s'élimine dès le premier jour en grande proportion et en nature par l'urine.

Le lendemain de l'ingestion des sels, leur élimination s'achève, mais l'hyposulfite est alors entièrement transformé en sulfate.

c) En 48 heures tout le sulfate de sodium et tout l'hyposulfite de sodium ingérés sont éliminés.

Vu :

**LE DOYEN,
JEAN LÉPINE.**

Vu :

**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE.
A. LEULIER.**

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 16 Juin 1939.

**LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE.**

BIBLIOGRAPHIE

ABRÉVIATIONS UTILISÉES DANS CETTE BIBLIOGRAPHIE

<i>Am. J. Physiol.</i>	American Journal of Physiology.
<i>Bioch. J.</i>	The Biochemical Journal.
<i>Biol. Abstr.</i>	Biological Abstracts.
<i>Bull. Soc. Chim. Biol.</i>	Bulletin de la Société de Chimie Biologique.
<i>C. R. Ac. Sc.</i>	Comptes rendus de l'Académie des Sciences.
<i>C. R. Soc. Biol.</i>	Comptes rendus des séances et mémoires de la Société de Biologie.
<i>J. Biol. Chem.</i>	The Journal of Biological Chemistry.
<i>J. P. C.</i>	Journal de Pharmacie et de Chimie.
<i>J. Physiol.</i>	The Journal of Physiology.
<i>P. M.</i>	La Presse Médicale.
<i>Prog. Méd.</i>	Le Progrès Médical.
<i>Pr. Ther. et Clim.</i>	La Presse Thermale et Climatologique.

- (1) AMANN (O. V.). — Les variations quotidiennes de l'excrétion du soufre neutre. *Arch. Intern. Physiol.*, 1933, t. 37 (2), p. 121; d'après *Biol. Abstr.*, 1936, t. 10 (5), p. 1143.
- (2) AUFRECHT et DRIESING. — *Zentralblatt f. d. ges. Physiol. u. Patholog. d. Stoffwechs.*, 1910, t. 10, p. 369.
- (3) ARNOLDI. — Action des eaux sulfatées sur le contenu du foie en glycogène. *Zeitschr. f. ges. exper. medicin.*, 1930, t. 73, p. 152; d'après *Pr. Ther. et Clim.*, 1937, p. 168.
- 4) ARNOVLJEVITCH (V.). — Augmentation du glutathion dans le foie et dans le sang après administration d'hyposulfite de soude par voie entérale. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. 106, p. 681.

- (5) BAERNSTEIN (H. D.). — The determination of methionine in proteins. *J. Biol. Chem.*, 1932, t. 97, p. 663.
- (6) BALTACEANO et VASILIU. — Le métabolisme des glucides et les eaux sulfureuses. *Pr. Ther. et Clim.*, 1936, p. 688.
- (6 bis) BERNARD (C.). — *Archives générales de médecine*, 1857, p. 129.
- (7) BINET (L.). — Le glutathion. *P. M.*, 7 mars 1928, n° 19, p. 293.
- (8) BINET et ARNAUDET. — Pancréas et soufre. *Pr. Ther. et Clim.*, 1931, p. 737.
- (9) BLANCHETIÈRE (A.). — Le soufre protéique, le glutathion et le philothion. *Prog. Méd.*, 13 nov. 1926, n° 46, p. 1713.
- (10) BLANCHETIÈRE (A.) et BINET (L.). — Teneur en glutathion réduit de quelques glandes de chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, t. 95, p. 621.
- (11) BLANCHETIÈRE (A.), BINET et ARNAUDET. — Synthèse du glutathion dans la glande surrénale. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. 104, p. 56.
- (12) CAHANE (M.). — Augmentation du soufre du sang après administration d'insuline. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 110, p. 644.
- (13) — Etat sexuel et soufre total du sang. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. 116, p. 260.
- (14) CAMPANACCI (D.). — Zolfo e metabolismo degli idrati di carbonio. *Giornale di Clinica Medica*, 10 août 1927, t. 8, fasc. 11.
- (15) — Rapports cliniques et expérimentaux entre le métabolisme du soufre et celui des hydrates de carbone. *Acta Med. Latina*, 1931, t. 4, p. 289.
- (16) CAWADIAS. — Les troubles du métabolisme du soufre. Leur rôle dans le rhumatisme chronique déformant. *Annales de Méd.*, 1928, p. 292.
- (17) CHATRON (M.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1931, p. 300 et *Thèse doct. (Pharmacie) Paris*, 1930.
- (18) CUTHBERTSON (D. P.). — The distribution of nitrogen and sulphur in the urine during conditions of increased catabolism. *Biochem. J.*, 1931, t. 25 (1), p. 236.
- (19) DAUSSE (Laboratoires). — Les remèdes galéniques, fasc. IX, p. 1175, 1927.

- (20) DELAUNEY. — La recherche, le captage et l'aménagement des sources thermominérales, d'après LESTRA (H.), *Thèse doct. univ. (Pharmacie) Lyon*, 1921.
- (21) DELAUNEY (Mme) et GOSSET. — Les variations post-opératoires du soufre urinaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. 118, p. 843.
- (22) DROSDOFF. — Vergleichende chem. Analyses des Blutes, etc. *Zeitschr. f. Physiolog. Chemie*, 1877, t. 1, p. 233.
- (23) DUHOT et CUVELIER (Mlle). — De l'action expérimentale des eaux sulfureuses sur le métabolisme glucidique. *Pr. Therm. et Clim.*, 1936, p. 688.
- (24) DUPASQUIER. — Histoire chimique, médicale et topographique de l'eau minérale sulfureuse d'Allevard, 2^e édit., 1850.
- (24 bis) DURAND (M.). — Recherches expérimentales sur la nutrition chez le cobaye. *Thèse doct. (Science) Lyon*, 1929.
- (25) EWERT (B.). — Über die Einwirkung von hyperthermie auf den gehalt des blutplasmas und verschiedener organe an freiem und estercholesterin. *Upsala. Lakareforenings Förhandl.*, 1935, t. 40 (5/6), p. 451, d'après *Biol. Abstr.*, 1936, t. 10 (8), p. 1964.
- (26) FABRE (R.). — Le glutathion. *J. P. C.*, 1927, t. 5, p. 219.
- (27) FLURIN (H.). — Le métabolisme du soufre. *Prog. Méd.*, 13 nov. 1926, n° 46.
- (28) FONCIN et SANDOR. — Le problème de l'abaissement de la glycémie par injection de soufre. Contribution à l'étude du choc colloïdal. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, t. 95, p. 697.
- (29) GOSSET et DELAUNEY (Mme). — Variations expérimentales de l'élimination soufrée chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. 121, p. 1616.
- (30) HELE (T. S.). — Studies in the metabolism of the dog. IX : the synthesis of phenyl sulfate and indoxyl sulfate. *Biochem J.*, 1931, t. 25, p. 1736.
- (31) HOPKINS (G. F.). — On an autoxidisable constituent of the cell. *Bioch. J.*, 1921, t. 15, p. 286.
- (32) — On glutathion, a reinvestigation. *J. Biol. Chem.*, 1929, t. 84, p. 269.
- (33) HUNTER et EAGLES. — Glutathion, a critical study. *J. Biol. Chem.*, 1927, t. 72, p. 147.

- (33 bis) INSTITUT D'HYDROLOGIE ET DE CLIMATOLOGIE. — Analyses des eaux minérales de quelques stations des Alpes. *Ann. Inst. Hydrol. et Climatol.*, 1930, t. 7, p. 1.
- (34) JACKSON (R. W.). — *Science*, 1931, t. 74, p. 414; d'après LEWIS (H. W.), *Annual Review of Biochemistry*, 1932, vol. 1, p. 171.
- (35) JULLIEN (A.). — Travaux Pratiques de Physiologie et Principes d'expérimentation. Baillière et Fils, éd. Paris, 1935.
- (36) KAHANE (E.) et KAHANE (Mme). — *C. R. Ac. Sc.*, 1934, t. 198, p. 372.
- (37) KAHN et GOODRIDGE. — Sulfur metabolism. Lea and Fibiger, édit., New-York, 1926.
- (38) KELLERMANN (J. H.). — Sulphur metabolism I: The absorption and excretion of flowers of sulphur. *Onderstepoort Journ. Vet. Sci. and Animal indust.*, 1935, t. 4 (1), p. 199; d'après *Biol. Abstr.*, 1936, t. 10 (5), p. 1140.
- (39) LALAND, Per und HAVREVOID. — Zur Kenntnis des per os wirksamen blutzuckersenkenden prinzipts des Zwiebeln. (*Allium Sativum*). *Hoppe-Seyler's Zeitschr. Physiol. Chem.*, 1933, t. 221 (3/4), p. 180; d'après *Biol. Abstr.*, 1936, t. 10, p. 372.
- (40) LANGENIEUX (J.). — Propriétés physiologiques et thérapeutiques des sulfureux et des eaux minérales sulfureuses. *Thèse Doct. Méd. Lyon*, 1928.
- (41) LANGERON (M.). — Précis de microscopie. Masson, édit., Paris, 1936.
- (42) LATARJET. — La physiologie du pigment mélanique cutané. *Biologie Médicale*, 1938, t. 28, p. 65.
- (43) LAVERAN et MILLON. — Mémoire sur le passage de quelques médicaments dans l'économie animale et sur les modifications qu'ils subissent. *C. R. Ac. Sc.*, 1844, t. 19, p. 347.
- (44) LEBEAU (P.) et COURTOIS (G.). — Traité de Pharmacie Chimique. Masson, édit., Paris, 1938.
- (45) LEFÈVRE et RANGIER. — Sur les fonctions chimiques des corps soufrés de l'adialysable urinaire. *J. P. C.*, 1938, t. 27, p. 154. — Contribution à l'étude du soufre organique urinaire. *J. P. C.*, 1938, t. 27, p. 204.

- (46) LEMATTE (L.). — Le soufre dans l'organisme. *Rev. Pathol. Comparée*, fév. 1930.
- (47) — Le soufre en biologie. *Rev. de Médecine*, oct. 1930, n° 8, p. 679.
- (48) LEMATTE (L.), BOINOT (G.) et KAHANE (E.). — Dosages des minéraux contenus dans les principaux organes utilisés en opothérapie. *J. P. C.*, 1927, t. 5, p. 325.
- (49) LESTRA (H.). — Contribution à l'étude des eaux d'Allervard. *Thèse doct. Univ. (Pharmacie) Lyon*, 1921.
- (50) LEWIS (H. W.). — The chemistry and the metabolism of sulfur compounds. *Annual Review of Biochemistry*, 1932, vol. 1, p. 171 et 1933, vol. 2, p. 95.
- (51) LOEPER (M.). — La « thiémie » normale et pathologique. *Prog. Méd.*, 13 nov. 1926, n° 46.
- (52) LOEPER (M.) et BÓRY (L.). — Le soufre en biologie et en thérapeutique. Doin, édit., Paris, 1932.
- (53) LOEPER (M.), DECOURT et GARCIN. — La fonction soufrée de la surrénale. *P. M.*, 25 sept. 1926, t. 34, p. 1209.
- (54) LOEPER (M.), DECOURT et LESURE. — L'accumulation du soufre dans la peau après surrénalectomie. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, t. 98, p. 1098.
- (55) LOEPER (M.), DECOURT et TONNET. — Augmentation notable de la thiémie après surrénalectomie. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, t. 94, p. 332.
- (56) LOEPER (M.), GARCIN et LESURE. — L'accroissement de la charge soufrée de la surrénale par injection de soufre, de sang et d'albumine. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. 96, p. 1107.
- (57) LOEPER (M.), LESURE et TONNET. — Soufre et pigment surrénal. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, t. 94, p. 740.
- (58) LOEPER (M.), OLLIVIER et TONNET. — Le taux du soufre total et du soufre neutre dans le sérum des mélanodermiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1925, t. 93, p. 95.
- (59) LUMIÈRE (A.) et SONNERY (S.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 112, p. 1414.
- (60) LURIE (M.). — On the storage of sulfur in the adrenal gland. *Endocrinology*, 1928, t. 12, p. 84.
- (61) MANCEAU (P.), REVOL (L.) et FERRAND (M.). — *Lyon Pharmaceutique*, déc. 1933, p. 195.
- (61 bis) MATHON (G.). — Action des eaux minérales et de la dépression atmosphérique sur la teneur du sang et des organes en glutathion réduit. *Thèse Doct. Méd. Lyon*, 1935.

- (62) MEIO. — Non-protein blood sulfur and the adrenal gland. *Rev. Soc. Argentina Biol.*, 1933, t. 9, p. 325.
- (63) MORGULIS. — Sulfur metabolism and partition of sulfur in the urine of fasting dogs. *J. Biol. Chem.*, 1928, t. 77, p. 627.
- (64) MUELLER (J. H.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1921, t. 18, p. 14.
- (65) NICCOLINI (P.). — Hyperthermic action of an oily solution of sulfur administered parenterally. *Arch. Itali. Sci. Farmacol.*, 1933, t. 2 (2), p. 65, d'après *Biol. Abstr.*, 1936, t. 10 (3), p. 643.
- (66) NITZESCU et GEORGESCU. — Soufre du sang afférent et du sang efférent du pancréas. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 111, p. 343.
- (67) PAOLINI (R.). — *La Riforma Medica*, 15 oct. 1928, n° 42, p. 1341.
- (68) PAOLINI (R.) et COCUZZA (P.). — La milza nel ricambio del Solfo. *La Riforma Medica*, 1928, n° 31, p. 973.
- (69) PARHON (C. I.) et CAHANE (M.). — Sur la teneur en cholestérol et en eau de l'écorce surrénale chez quelques espèces de mammifères. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. 107, p. 836.
- (70) — Sur la thiémie chez quelques espèces animales. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. 116, p. 446.
- (71) PEYRON (J.). — De l'action toxique et physiologique de l'hydrogène sulfuré sur les animaux. *Thèse Doct. Science*, Paris, 1888.
- (72) PIÉRY (M.), BONNAMOUR, MILHAUD et GUIGONNET (Mlle). — Du dégagement d'hydrogène sulfuré par les voies respiratoires après injections intraveineuses de soufre colloïdal et d'eau de Challes chez le lapin. — Actions physiologiques et pharmacologiques du soufre colloïdal et de l'eau de Challes en injection intraveineuse à doses toxiques chez le lapin. — Toxicité du soufre colloïdal et de l'eau de Challes en injections intraveineuses chez le lapin. *Pr. Ther. et Clim.*, 1925, p. 17-20.
- (73) RAYBAUT et HAWTHORN. — *C. R. Soc. Biol.*, 1903, t. 55, p. 815.
- (73 bis) RÉGNIER (M. T.). — Contribution à l'étude du glutathion. *Thèse Pharm. sup.* Paris, 1934.

- (74) REVOL (L.). — Contribution à l'étude biologique des glandes surrénales de quelques mammifères. *Thèse Doct. Sciences*, Lyon, 1931.
- (75) — Préparation de l'huile soufrée injectable. *Lyon Pharmaceutique*, mars 1936, n° 110, p. 2.
- (76) REVOL (L.) et FERRAND (M.). — Sur une méthode de minéralisation applicable au microdosage benzidinique du soufre organique en biologie. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, t. 17, p. 1451.
- (77) REVOL (L.) et PACCARD (R.). — Sur le soufre total du lait (lait de femme et lait de vache). *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. 126, p. 25.
- (78) REVOL (L.) et TROUILLAS (L.). — Le soufre sous différentes formes dans les sérums thérapeutiques. Technique simple de dosage du soufre minéral. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. 126, p. 24.
- (79) REY-PAILHADE (J. de). — Sur un corps d'origine organique hydrogénant le soufre à froid. *C. R. Ac. Sc.*, 1888, t. 106, p. 1683.
- (80) — Nouvelles recherches physiologiques sur la substance organique hydrogénant le soufre à froid. *C. R. Ac. Sc.*, 2 juillet 1888.
- (81) RICHER (A.). — Métabolisme du soufre à l'état normal et au cours de quelques maladies aiguës et chroniques. *Thèse Doct. (Pharmacie)*, Strasbourg, 1933.
- (82) ROQUES et VALDIQUIÉ. — La variation de la glycémie après injection d'eau sulfurée sodique. *Pr. Ther. et Clim.*, 1936, p. 689.
- (83) RUIZ, SILVA et SIBENSEN. — L'étude de quelques corps soufrés à l'action hypoglycémiant. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. 104, p. 1029.
- (84) SCHRÖDER (K.). — *Ann. Médico-Psychol.*, 28 nov. 1930.
- (85) SENDBERG et PERLA. — Nitrogen and sulfur metabolism in surrenalectomized rats. *J. Biol. Chem.*, 1936, t. 113, p. 36.
- (86) SILBERSTEIN (L.). — Sur le soufre contenu dans l'organisme des animaux. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1934, t. 16, p. 285.
- (87) SIVADJIAN (J.). — Soufre et température. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 114, p. 686.

- (88) SWINGLE et WENNER. — Sulfates retention in dogs following bilateral adrenal extirpation. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1927, t. 25, p. 169.
- (89) THOMAS (P.). — Manuel de Biochimie. Masson, édit., Paris, 1936.
- (90) VAL (D. E.). — Dose minima léthale lontana e cause della morte in seguito ad iniezione endovenosa di solfate e persolfate di sodio. *Arch. Ital. Sci. Farmacol.*, 1933, t. 2 (6), p. 445; d'après *Biol. Abstr.*, 1936, t. 10 (7), p. 1692.
- (91) WILSON. — The effect of prolonged hard muscular work on sulfur and nitrogen metabolism. *J. Physiol.*, 1934, t. 82 (2), p. 184; d'après *Biol. Abstr.*, 1937, t. 11 (1), p. 77.
- (92) ZUNZ (E.). — Eléments de pharmacodynamie générale. Masson, édit., Paris, 1932.
- (93) — Eléments de pharmacodynamie spéciale. Masson, édit., Paris, 1932.
- (94) — Sur la teneur du sang en glutathion sous l'influence de l'insuline. *Bull. Acad. Roy. Med. Belgique*, 1931, t. 11, p. 451 ; d'après *Biol. Abstr.*, 1933, t. 1, p. 50.

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS	11
INTRODUCTION	13
PREMIÈRE PARTIE. — Généralités sur le soufre en biologie animale	17
Chapitre 1. — Historique du soufre en biologie	19
Chapitre 2. — Nature des composés soufrés constitutifs de l'organisme	23
Chapitre 3. — Métabolisme du soufre et son rôle dans l'organisme	29
DEUXIÈME PARTIE. — Recherches personnelles	49
I. — Technique du microdosage du soufre	51
Chapitre 1. — Exposé du procédé employé	53
Chapitre 2. — Remarques personnelles	61
II. — Etude de la fixation du soufre par le sang et les organes de cobayes traités par une eau thermale sulfureuse (Allevard)	67
Chapitre 1. — Origine géologique, composition chimique et caractères des eaux d'Allevard (Isère)	69
Chapitre 2. — Traitement thermal des cobayes ..	73
Chapitre 3. — Prélèvement des échantillons pour le laboratoire et mise en train des dosages...	77
Chapitre 4. — Résultats	85
Chapitre 5. — Commentaires	89

III. — Recherches sur le métabolisme du soufre chez le cobaye	101
Chapitre 1. — L'élimination du soufre chez le co- baye, étudiée par la méthode des Ingesta- Excreta	103
Chapitre 2. — Etude de la destinée du soufre ad- ministré sous forme de corps inorganiques sou- frés au cobaye soumis à un régime fixe.....	111
CONCLUSIONS	127
BIBLIOGRAPHIE	133



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

°° °° °° IMPRIMEURS-ÉDITEURS °° °° °°

°° **42, QUAI GAILLETON, 42** °°

°° °° °° °° **LYON** °° °° °° °°



